

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des
St. Joseph-Krankenhaus—Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Die Inzidenz und Risikofaktoren für postpartalen Diabetes nach
Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes*

Untersucht an einem ethnisch gemischten mitteleuropäischen Kollektiv

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Silke Klavehn
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Schäfer-Graf
2. Prof. Dr. med. E. Schleußner
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Hummel

Datum der Promotion: 19.03.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Gestationsdiabetes.....	5
1.1.1	Definition und Häufigkeit	5
1.1.2	Pathophysiologie.....	5
1.1.3	β-Zell-Defekt und Insulinresistenz	6
1.1.4	Disposition und Risikofaktoren für GDM	8
1.1.5	Diagnostik und Screening	9
1.1.6	Fetale Komplikationen, neonatale Folgen und Prognose.....	10
1.1.7	Maternale Komplikationen.....	11
1.1.8	Therapie	12
1.1.9	Postpartaler Glukosetoleranztest und seine Bedeutung	13
1.1.10	Mütterliche Risiken für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes	14
1.2	Fragestellung	15
2	Methoden	18
2.1	Studienkollektiv	18
2.2	Management des GDM	19
2.3	Datenerhebung und Datendokumentation.....	20
2.4	Parameter der Datenbank	20
2.4.1	Anamneseparameter.....	20
2.4.2	Glukoseparameter und postpartaler oraler Glukosetoleranztest	21
2.4.3	Ultraschallparameter und Entbindung	22
2.5	Statistische Auswertung.....	23
3	Ergebnisse	25
3.1	Kollektivbeschreibung	25
3.1.1	Anamneseparameter.....	25
3.1.2	Glukoseparameter, HbA1c und Insulintherapie.....	26
3.2	Ergebnisse der statistischen Auswertung.....	27
3.2.1	Anzahl der Frauen mit postpartalem oralem Glukosetoleranztest.....	27

3.2.2	Inzidenz von Diabetes mellitus und Glukosetoleranzstörungen nach Schwangerschaft mit GDM und Zeitpunkt der Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung.....	28
3.2.3	Ethnische Unterschiede im getesteten Kollektiv.....	31
3.3	Prädiktoren für die Entstehung eines postpartalen Diabetes mellitus.....	32
3.3.1	Anamneseparameter und maternale Charakteristika	32
3.3.2	Antepartaler Glukosestoffwechsel.....	32
3.3.3	Entbindungsparameter	33
3.4	Bestimmung unabhängiger Prädiktoren	34
3.5	Prävalenz eines postpartalen Diabetes mellitus in Bezug auf die Anzahl der Risikofaktoren	35
4	Diskussion	38
5	Zusammenfassung	42
	Abbildungsverzeichnis	44
	Tabellenverzeichnis	44
	Abkürzungsverzeichnis.....	45
	Literaturverzeichnis	47

1 Einleitung

1.1 Gestationsdiabetes

1.1.1 Definition und Häufigkeit

Gestationsdiabetes (GDM) ist definiert als jede erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Glukosestoffwechselstörung [AWMF]. Diese Definition berücksichtigt weder die Schwere der Stoffwechselstörung noch wird die Möglichkeit einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Störung, als auch ein präkonzeptionell bestehender, aber noch nicht diagnostizierter Typ-2-Diabetes ausgeschlossen [AWMF].

Über die Häufigkeit eines GDM liegen in der Literatur verschiedene Angaben vor. Diese reichen von < 1 % bis hin zu > 20 % [AWMF]. Dies lässt sich durch die unterschiedliche Häufigkeit von Typ-2-Diabetes in der untersuchten Bevölkerung, die verschiedenen Bewertungskriterien für GDM sowie ethnische Unterschiede erklären. In den Ländern, in denen es kein generelles Screening gibt, wird GDM unzureichend erkannt und demzufolge auch nicht behandelt [Weiss 1999, Stat BA]. Die Daten aus dem BQS-Qualitätsbericht für 2006 zeigen eine Häufigkeit von Gestationsdiabetes von 2,4 %, im Jahr 2007 lag der Anteil bereits bei 2,7 % [www.bqs-outcome.de/2007/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe].

1.1.2 Pathophysiologie

Während der Schwangerschaft (SS) kommt es zu Veränderungen des mütterlichen Stoffwechsels. Hier greift vor allem die Plazenta als hochpotentes endokrines Organ in den mütterlichen Stoffwechsel ein. Durch eine kontinuierliche Zunahme von insulinantagonistisch wirksamen Wachstumshormonen (STH, HGH), Prolaktin, plazentaren Laktogenen (HPL, HCS), Kortisol und Progesteron [Leipold 2002] kommt es im 3. Trimenon physiologisch zu einer Verminderung der Insulinsensitivität [Schäfer-Graf 1999]. Durch die transplazentare Abgabe von Glukose an den Feten und eine vermehrte Insulinsekretion wird dieser physiologische Insulinbedarf kompensiert. Diese physiologische Veränderung des mütterlichen Stoffwechsels stellt die Versorgung des

Feten sicher. Der Insulinstieg im zirkulierenden Blut wird durch eine erhöhte Insulinresistenz während der Schwangerschaft verursacht [Kainer 2001]. Bei Gestationsdiabetikerinnen ist die Kapazität des Inselorgans ab dem 2. Trimenon überfordert, es kommt zu einer maternalen Hyperglykämie.

1.1.3 β-Zell-Defekt und Insulinresistenz

In der Pathogenese des Gestationsdiabetes spielt die Insulinresistenz zusammen mit einem vorbestehenden mütterlichen β-Zell-Defekt eine bedeutende Rolle.

Unter Insulinresistenz versteht man ein vermindertes Ansprechen der Zellen des menschlichen Körpers auf Insulin. Daraus folgt eine erniedrigte Glukoseaufnahme im Skelettmuskel, im weißen Fettgewebe und in der Leber sowie eine Hemmung der Unterdrückung der endogenen Glukoseproduktion in der Leber [Catalano 2003].

Frauen mit GDM oder einer früheren Schwangerschaft mit GDM weisen eine erhöhte Insulinresistenz sowie eine signifikant niedrigere Insulinsekretionsrate als bei nichtdiabetischen Kontrollgruppen auf [Buchanan 2000, Kautzky 1997, Tamas 2001, Yang 2004].

Eine andere Studie zeigt bei Frauen mit GDM nach nächtlichem Fasten höhere Nüchtern-Glukosespiegel im Plasma sowie eine 6%ig höhere Glukoseproduktion im Vergleich zu normal schwangeren Frauen. Während einer Phase von Hyperglykämie und Normoglykämie war bei Frauen mit GDM die Glukoseclearance niedriger, aber die Glukoseproduktion höher [Xiang 1999].

Frauen ohne GDM kompensieren die Insulinresistenz in der Schwangerschaft mit einer erhöhten Insulinsekretion. Buchanan beschreibt bei Gestationsdiabetikerinnen eine verminderte Insulinsekretionsrate (ISR) von 19 % - 34 %, [Buchanan 2000, 2001] und Xiang eine reduzierte ISR von bis zu 67 % [Xiang 1999] bei Frauen mit GDM im Vergleich zu nichtdiabetischen Kontrollgruppen.

Tamas konnte dies mit Hilfe der Glukose-Clamp-Technik zeigen. In der Studie kam es zu einem verzögerten Insulinstieg und zu einer reduzierten Insulinantwort [Tamas 2001].

Die erniedrigte Insulinantwort auf Glukose wird durch einen β -Zell-Defekt verursacht— das Pankreas ist nicht in der Lage, ausreichend Insulin auszuschütten. Somit ist anzunehmen, dass bei Frauen mit GDM, welche eine erniedrigte Insulinsekretionsrate aufweisen, ein Defekt der β -Zellen des Pankreas vorhanden ist. Gestationsdiabetikerinnen sind in der Spätschwangerschaft nicht in der Lage, diese Insulinresistenz zu kompensieren [Homko 2001].

Des Weiteren gibt es Diskussionen über den Zeitpunkt der Entwicklung einer Insulinresistenz. Man geht davon aus, dass der Beginn der β -Zell-Störung lange vor einer Hyperglykämie auftritt und schon Jahre vorher besteht [Kahn 2001, Rao 2001].

Die verminderte β -Zell-Funktion des Pankreas kann sich z. B. das erste Mal in der Schwangerschaft bemerkbar machen, da es sich um eine prodiabetogene Stoffwechsellage handelt [Buchanan 2001]. Kjos beschreibt diese niedriggradige Insulinresistenz als chronischen Stress auf die β -Zellen des Pankreas [Kjos 1994].

Catalano zeigte, dass eine erniedrigte Insulinsensitivität bereits vor der Schwangerschaft bei Frauen bestand, die einen Gestationsdiabetes entwickelt haben [Catalano 2003].

Bei der Pathogenese des GDM handelt es sich um einen sehr komplexen Mechanismus, der im Einzelnen noch nicht genau geklärt ist. Es gibt viele Ansätze, die einen multiplen metabolischen Defekt beschreiben. In einer Studie von Kousta werden neben Abnormalitäten in der Insulinresistenz und dem β -Zell-Defekt auch weitere Abweichungen gezeigt. Frauen mit einem GDM in der Anamnese wiesen häufiger Adipositas, Dyslipoproteinämie sowie Abweichungen im Metabolismus der freien Fettsäuren (FFS) auf. Dies deutet darauf hin, dass eine Reihe von Dysfunktionen, die sich auf die Insulinresistenz und Sekretion konzentrieren, für die Entwicklung eines GDM eine Rolle spielen und dies sogar die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes fördern kann [Kousta 2003].

Man fand ebenso eine höhere Konzentration freier Fettsäuren im Blut als in der Kontrollgruppe. Es bestand ein enger Zusammenhang zwischen Glukoseproduktion und der Plasmakonzentration freier Fettsäuren. Diese Untersuchungen lassen ebenso auf multiple vorbestehende metabolische Störungen bei Frauen mit GDM schließen, die eine Hyperglykämie in der Schwangerschaft beeinflussen [Xiang 1999, Catalano 2003].

Ein weiterer Ansatz zur Erklärung des β -Zell-Defektes ist die autoimmune Komponente, die aber nur in einem geringen Anteil bei Patientinnen gefunden wird [Buchanan 2001]. So

wurden in neuen Studien nur bei 1—2 % der Frauen mit GDM Inselzell-Autoantikörper gefunden [Catalano 2003].

1.1.4 Disposition und Risikofaktoren für GDM

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes sind: [AWMF 2001]

- Übergewicht (Body-Mass-Index vor der Schwangerschaft $\geq 27,0 \text{ kg/m}^2$)
- Diabetes bei Eltern/Geschwistern
- Gestationsdiabetes in einer vorangehenden Schwangerschaft
- Z. n. Geburt eines Kindes $\geq 4500 \text{ g}$
- Z. n. Totgeburt
- Schwere kongenitale Fehlbildungen in einer vorangehenden Schwangerschaft
- Habituelle Abortneigung (≥ 3 Fehlgeburten hintereinander)

Übergewicht spielt als Risikofaktor für die Entwicklung eines GDM eine bedeutende Rolle. In den USA beträgt die Inzidenz von Übergewicht bei schwangeren Frauen 18,5 – 38,3 %. Übergewicht erhöht sichtbar das Risiko für das Auftreten von Kohlenhydrattoleranzstörungen. Bei einem BMI von 25 – 30 kg/m^2 beträgt die Inzidenz von GDM das 1,8 bis 6,5-Fache als bei Normalgewichtigen Frauen. Bei einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ ist die Inzidenz bis auf das 20-Fache erhöht [Galtier-Dereure 2000].

Des Weiteren zählt ein mütterliches Alter > 35 Jahre mit zu den Risikofaktoren [Xiong 2001]. Bestimmte ethnische Gruppen sind ebenfalls häufiger betroffen. Dazu gehören Schwarzafrikaner, Süd- und Ostasiaten.

Faktoren in der Schwangerschaft, die auf einen Gestationsdiabetes hinweisen könnten, sind Glukosurie in der Frühschwangerschaft, eine neu aufgetretene Glukosurie zu einem späteren Zeitpunkt, eine übermäßige Gewichtszunahme, eine Makrosomie des Feten sowie ein Polyhydramnion.

1.1.5 Diagnostik und Screening

In Deutschland bestehen zurzeit keine einheitlichen Kriterien für die Diagnostik des Gestationsdiabetes. Nach den Empfehlungen der Deutschen Diabetesgesellschaft von 2001 sollte bei jeder Schwangeren zwischen der 24. – 28. SSW ein Screening-Test mit 50 g Glukose durchgeführt werden, dem zweizeitig bei pathologischem Ausfall (≥ 140 mg/dl) ein 75 g oGTT (oraler Glukose-Toleranztest) folgen sollte. Alternativ kann bei jeder Frau sofort ein 75 g oGTT als einzeitiger Test durchgeführt werden. Liegen zwei Werte über den Grenzwerten, so wird ein Gestationsdiabetes diagnostiziert. Besteht mindestens einer von den oben genannten Risikofaktoren, so sollte der Test schon im 1. Trimenon der Schwangerschaft durchgeführt werden. Ist das Ergebnis in der Risikogruppe unauffällig und in der 24. – 28. SSW erneut unauffällig, ist ein letztmaliger oGTT zwischen der 32. – 34. SSW indiziert [DDG 2001].

Ein Blutglukosewert ≥ 200 mg/dl, der außerhalb der Bedingungen des oGTT auftritt, legt den Verdacht auf einen manifesten Diabetes nahe [DDG 2001]. Bei Auftreten von Risikofaktoren im Verlauf der Schwangerschaft sollte ein erneuter oGTT erwogen werden, falls der letzte oGTT > 4 Wochen zurückliegt.

O'Sullivan hat 1964 die Grenzwerte erhoben, von denen sich die heutigen von der DDG empfohlenen Werte ableiten [O'Sullivan 1964]. Diese orientierten sich an der mütterlichen Morbidität. Die momentan gebräuchlichste Modifikation stellen die von Carpenter und Coustan empfohlenen Grenzwerte dar [Carpenter, Coustan 1982].

In der Tabelle 1 werden die von der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfohlenen Grenzwerte von 2001 gezeigt:

Messzeitpunkt	Kapilläres Vollblut		Venöses Plasma	
	(mg/dl)	(mmol/l)	(mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	≥ 90	$\geq 5,0$	≥ 95	$\geq 5,3$
Nach einer Stunde	≥ 180	$\geq 10,0$	≥ 180	$\geq 10,0$
Nach zwei Stunden	≥ 155	$\geq 8,6$	≥ 155	$\geq 8,6$

Tabelle 1: Grenzwerte des 75 g oGTT

Der 75 g oGTT sollte morgens und nüchtern nach einer mindestens achtstündigen Nahrungskarenz durchgeführt werden. Mindestens drei Tage vor dem Test darf keine von den sonstigen Essgewohnheiten abweichende Veränderung erfolgen [DDG 2001].

Es stellt sich die Frage, ob es ein einheitliches und vor allem generelles Screening für alle Schwangeren geben soll oder ob es gerechtfertigt wäre, Frauen mit niedrigem Risiko herauszunehmen. Prospektive Studien in den USA und auch in Europa haben gezeigt, dass bei selektivem Testen nach Risikofaktoren über 50 % der Frauen mit GDM nicht erfasst wurden [Coustan 1989]. In die Mutterschaftsrichtlinien ist ein generelles Screening bisher nicht aufgenommen worden.

1.1.6 Fetale Komplikationen, neonatale Folgen und Prognose

Beim Feten stellt die Makrosomie das wichtigste geburtshilfliche Problem dar, definiert als ein Geburtsgewicht über der 90. Perzentile. Die Makrosomierate beträgt 18 – 29 % [Schäfer-Graf 2 2002].

Da Glukose plazentagängig ist, kommt es beim Feten zu einer Hyperglykämie, welche als physiologische Reaktion eine Hypertrophie der β -Zellen des Pankreas mit der Folge eines Hyperinsulinismus nach sich zieht. Durch die erhöhte Insulinproduktion kommt es zur Akkumulation von Glykogen in der Leber des Feten und zu einer erhöhten Triglyzeridsynthese in den Fettzellen. Die Folge ist die Entstehung einer Makrosomie mit gleichzeitig bestehender Organunreife von Lunge, Leber und Niere [Kainer 2001].

Für die Fehlbildungsrate ist der Grad der Hyperglykämie im 1. Trimenon entscheidend. Dabei kann es in der Embryonalphase zu Fehlbildungen am Skelett- und am Herzmuskel kommen. Da ein GDM im Allgemeinen erst nach der Organogenese auftritt, ist das Risiko für Fehlbildungen nicht erhöht. Ab einem Nüchternblutzucker von ≥ 120 mg/dl bei Diagnose des GDM muss jedoch mit einer 2,9 % höheren Rate an Fehlbildungen gerechnet werden [Schäfer-Graf 1997].

Der fetale Hyperinsulinismus führt neben der Makrosomie beim Feten zu typischen Komplikationen im Rahmen der postpartalen Adaptionsstörungen bestehend aus: Hypoglykämie, Hypokalzämie, Polyglobulie, Hyperbilirubinämie sowie Atemnotsyndrom [Leipold 2002]. Zum intrauterinen Fruchttod können unerkannte und unbehandelte schwere

Fälle von GDM führen. Bei 28 % der intrauterinen Fruchttode muss GDM als Todesursache angenommen werden [Salzberger 1975]. Ebenso ist die perinatale Mortalität der Kinder auf das 10 bis 14-Fache erhöht. Die Frühgeburtlichkeit tritt beim fetalen Hyperinsulinismus in einer 14-Fach erhöhten Rate auf und stellt eine ebenso gefürchtete Komplikation dar [Weiss 1999]. Dies lässt sich durch eine höhere Infektionsrate der Mutter wie z. B. Harnwegsinfektionen mit der Folge von Wehen erklären.

Kinder von Gestationsdiabetikerinnen haben nicht nur eine genetisch determinierte Disposition, sondern auch bedingt durch ein bereits intrauterin gestörtes metabolisches Milieu (fetal programming) das Risiko, in ihrem späteren Leben an einem Diabetes zu erkranken [Stoz 1998]. Dies ist durch den fetalen Hyperinsulinismus verursacht, der eine frühe Belastung des Pankreas darstellt. Es kommt zu funktionellen und morphologischen Schäden der fetalen β -Zellen.

Bereits im Kindesalter besteht ein erhöhtes Risiko, Übergewicht und/oder eine Glukosetoleranzstörung bzw. einen Diabetes zu entwickeln [Schäfer-Graf 2005].

Histologische Veränderungen des fetalen Pankreas konnten im Tierversuch gezeigt werden [Bassaw 1995].

1.1.7 Maternale Komplikationen

Schwangere Frauen mit GDM haben ein deutlich höheres Risiko für Harnwegsinfekte, Hypertonie, Präeklampsie und Eklampsie. Es besteht auch eine höhere Rate an Sectiones sowie vaginal operativen Entbindungen. Postpartale Nachblutungen treten 200 – mal häufiger auf als in normalen Schwangerschaften. Dies lässt sich durch Überdehnung des Uterus infolge Geburten makrosomer Kinder erklären [Leipold 2002].

Zur vorzeitigen Wehentätigkeit kann es durch eine höhere Infektanfälligkeit kommen [Schäfer-Graf 1 2002].

Nach Schwangerschaften mit GDM besteht ein Risiko von 50 % in einer weiteren Schwangerschaft wieder an einem Gestationsdiabetes zu erkranken [Major 1998].

1.1.8 Therapie

Die Therapie des Gestationsdiabetes besteht aus vier Säulen: Diät, Bewegung, Blutzuckerselbstkontrollen und einer Insulintherapie [ADA 2002]. Dabei kommt den beiden erstgenannten Punkten eine wesentliche Bedeutung zu.

Am Anfang der Therapie sollte immer eine ausführliche Ernährungsberatung durch eine professionelle Kraft erfolgen, die die Vorlieben, kulturellen Unterschiede, das Körpergewicht und sozioökonomische Situationen der Schwangeren berücksichtigt. Im 2. und 3. Trimenon beträgt der Kalorienbedarf für eine Schwangere ca. 30 kcal/kg Körpergewicht (KG). Bei Frauen mit einem BMI ≥ 27 kg/m² zu Beginn der Schwangerschaft sollte die Kalorienzufuhr auf 25 kcal/kg KG gesenkt werden. Bei der Diät steht keine gezielte Gewichtsreduktion im Vordergrund.

Die zweite Säule in der Therapie, der Sport, wirkt sich günstig auf den Glukosestoffwechsel aus. Durch die körperliche Aktivität kommt es zu einem vermehrten Glukoseverbrauch und zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität. Ausdauersportarten (Schwimmen, Laufen etc.) sind gut geeignet, müssen aber mit dem Risiko geburtshilflicher Komplikationen abgewogen werden. Das Risiko von sportinduzierter Wehentätigkeit kann durch spezielle Armsportprogramme für Schwangere reduziert werden.

Durch Ermittlung von jeweils 2 bis 3-mal wöchentlich durchgeführten Blutzuckertagesprofilen kann man die Wirksamkeit dieser beiden Therapieansätze kontrollieren [Schäfer-Graf 1 2002]. Als Einstellungsziele gelten folgende Werte im kapillären Vollblut:

Einstellungsziele	(mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern/Präprandial	60 – 90	3,3 – 5,0
1 Stunde postprandial	≤ 140	≤ 7,8
2 Stunden postprandial	≤ 120	≤ 6,7

Tabelle 2: Einstellungsziele im kapillären Vollblut

Können diese Ziele nicht erreicht werden, ist nach Ausschöpfen der konservativen Möglichkeiten eine Insulintherapie indiziert. Nach mehrfachem Überschreiten der Zielwerte (mindestens 2 präprandial und/oder postprandial erhöhte Werte pro Tagesprofil an

mindestens 2 Tagen) innerhalb einer Woche sollte mit der Therapie begonnen werden. Diese kann ambulant durchgeführt werden.

Sind die Werte grenzwertig oder geringgradig erhöht, sollte man das Vorliegen einer fetalen Makrosomie mit einbeziehen. Liegt der Abdominalumfang über der 90. Perzentile, sollte eine Insulintherapie erwogen werden.

Als Präparate stehen Humaninsuline zur Verfügung. Auf Grund fehlender valider Daten zum Ausschluss kindlicher und maternaler Komplikationen besteht für die Therapie mit Glibenclamid und anderen Sulfonylharnstoffpräparaten eine Kontraindikation während der Schwangerschaft und Stillzeit [Schäfer-Graf 2 2002].

1.1.9 Postpartaler Glukosetoleranztest und seine Bedeutung

Nach der Entbindung sollte der Glukosestoffwechsel überprüft werden. Bei Wöchnerinnen nach insulinpflichtigem GDM sollte ein Tagesprofil am 2. Tag durchgeführt werden. Liegen die Werte nüchtern > 110 mg/dl und/oder > 160 mg/dl postprandial, sollte eine diabetologische Weiterbehandlung erfolgen.

Bei normalen Blutglukosewerten sowie bei allen diätetisch eingestellten Frauen sollte ein postpartaler oraler Glukosetoleranztest (ppoGTT) sechs bis zwölf Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden. Er ist ein Jahr nach der Entbindung zu wiederholen und sollte alle weiteren drei Jahre kontrolliert werden [Metzger 1998].

Bei Frauen mit hohen Nüchternglukosewerten in der Schwangerschaft, Insulinpflichtigkeit, Diagnose des GDM im 1. Trimenon, Adipositas und/oder einer postpartal gestörten Glukosetoleranz oder Nüchternglukose sollte der ppoGTT wegen des hohen Diabetesrisikos bereits nach einem Jahr wiederholt werden.

Das Ergebnis des ppoGTT wird wie folgt bewertet:

Messzeitpunkt	Kapilläres Vollblut		Venöses Plasma		Bewertung
Nüchtern	< 100	< 5,5	< 110	< 6,0	Normal Gestörte Nüchternglucose Diabetes mellitus
	100 – 109	5,6 – 5,9	110 – 125	6,1 – 6,9	
	≥ 110	≥ 6,0	≥ 126	≥ 7,0	
Nach 2 Stunden	≤ 140	≤ 7,8	≤ 140	≤ 7,8	Normal Gestörte Glukosetoleranz Diabetes mellitus
	140 – 199	7,9 – 11,0	140 – 199	7,9 – 11,0	
	≥ 200	≥ 11,1	≥ 200	≥ 11,1	

Tabelle 3: Bewertungsziele des postpartalen oGTT's (AWMF)

1.1.10 Mütterliche Risiken für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes

Die Folgen eines Diabetes stellen für die Mutter erhebliche Komplikationen dar.

Ein Gestationsdiabetes bildet sich nach der Schwangerschaft in den meisten Fällen wieder zurück.

Die Prävalenz für einen persistierenden Diabetes mellitus nach einer Schwangerschaft mit GDM liegt bei ungefähr 10 – 15 % [Schäfer-Graf 1999, Tillil 1998, Buchanan 2005].

Es besteht aber auch das Risiko, in den späteren Jahren an einem Diabetes mellitus (Typ 2) zu erkranken.

Die Angaben über die Prävalenz eines sich später entwickelnden Diabetes mellitus nach GDM schwanken in der Literatur erheblich.

O`Sullivan berichtet von 40 – 50 % in den ersten zehn Jahren nach einer SS mit GDM [O`Sullivan 1989]. Kim beschreibt eine Inzidenz, ausgewertet in einer Metaanalyse, von 2,6 – 70 % [Kim 2002].

Coustan benennt die Inzidenz einer pathologischen Glukosetoleranz mit 11 % nach bis zu zehn Jahren [Coustan 1993]. In einer Studie von Metzger wird eine Inzidenz von 57 % in einem Untersuchungszeitraum von bis zu fünf Jahren beschrieben [Metzger 1993]. Bei der Entwicklung einer pathologischen Glukosetoleranz und Diagnose derer scheinen der Untersuchungszeitpunkt sowie mütterliche Charakteristika eine Rolle zu spielen [Damm 1998]. O`Sullivan beschreibt eine Prävalenz nach 15 Jahren von 60 % bei adipösen Frauen und von 30 % bei schlanken Frauen. Dabei wurde als wichtigster Langzeitriskofaktor ein mütterliches Übergewicht ermittelt [Catalano 2003]. Nach Weiss

besteht nach zehn Jahren eine Wahrscheinlichkeit, postpartal einen Diabetes mellitus (Typ 2) zu entwickeln, von 70 % [Weiss 1992]. Von einer Wahrscheinlichkeit von 60 bis zu 100 % wurde in weiteren Untersuchungen berichtet [Gregory 1993, Stern 1993].

Studie	Zeitpunkt der Untersuchung	Erhöhung der Inzidenz einer Glukosetoleranzstörung um:
Tillil 1998	—	Faktor 10
O´Sullivan1982	15 Jahre postpartal	30 – 60 %
Coustan 1993	bis zu 10 Jahre postpartal	11 %
Metzger 1993	bis zu 5 Jahre postpartal	57 %
Weiss 1992	10 Jahre postpartal	70 %

Tabelle 4: Inzidenz eines Typ-2-Diabetes nach GDM, Gegenüberstellung verschiedener Studien

1.2 Fragestellung

Die postpartale Stoffwechselkontrolle von Frauen nach einer Schwangerschaft mit einem Gestationsdiabetes sowie die Vermeidung bzw. Diagnose eines späteren manifesten Diabetes stellen einen sehr wichtigen Aspekt in der Nachsorge dar. Dabei gilt es für die Mutter dieses Risiko zu erkennen, ihm frühzeitig entgegenzuwirken und die schweren Folgen eines unzureichend behandelten Diabetes wie z. B. Mikro- und Makroangiopathien, Nephropathien und Neuropathien zu vermeiden. In einer Studie in den USA wurde bei 10 - 15 % der Patientinnen 6 – 24 Wochen postpartal ein Diabetes diagnostiziert [Buchanan 2005].

Ziel dieser Arbeit war es, mütterliche und neonatale Parameter zu identifizieren, die mit einem erhöhten Risiko für einen persistierenden Diabetes nach GDM in Zusammenhang stehen. Daraus sollte ein Modell zur Risikostratifizierung entwickelt werden, welches bereits antepartal Frauen mit hohem Risiko für Diabetes erkennt, die einer intensiven postpartalen Betreuung bedürfen. Da es sich um ein ethnisch gemischtes Kollektiv handelt, gingen wir ebenfalls der Frage nach ethnischen Unterschieden nach.

Im Einzelnen wurden folgende Fragen untersucht:

1. Anteil der Frauen mit durchgeführtem ppoGTT

Bei wie vielen Frauen wurde entsprechend den Empfehlungen ein postpartaler oraler Glukosetoleranztest durchgeführt?

2. Inzidenz von Diabetes mellitus und Glukosetoleranzstörungen nach GDM

Wie hoch ist der Anteil von Frauen mit Diabetes mellitus oder einer Glukosetoleranzstörung?

3. Zeitpunkt der Entwicklung eines Diabetes mellitus

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz einer Glukosetoleranzstörung und dem zeitlichen Abstand der Durchführung des oGTTs zur Entbindung?

4. Ethnische Unterschiede

Bestehen in unserem Kollektiv, welches sich vornehmlich aus westeuropäischen und türkischen Frauen zusammensetzt, Unterschiede in der Häufigkeit einer postpartalen Glukosetoleranzstörung, in Bezug auf die ethnische Herkunft?

5. Parameter als Risikofaktor

Welche Parameter gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus oder eines IGT? Bestehen in Bezug auf präpartale Anamneseparameter und Glukoseparameter bei Frauen mit pathologischem Ergebnis im ppoGTT signifikante Unterschiede?

6. Definition eines Hochrisiko-Kollektivs anhand von Risikofaktoren

Hier geht es um die Frage, ob bei Vorliegen von eventuell identifizierten Risikofaktoren in unserer Studie anhand der Anzahl von vorliegenden Risikofaktoren eine Einteilung der Frauen in niedriges, mittleres und hohes Risiko erfolgen kann und damit Frauen mit hoher Notwendigkeit für einen ppoGTT definiert werden können.

2 Methoden

2.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv bestand zunächst aus Frauen mit IGT und Gestationsdiabetes, welche in der Zeit von 2001 bis 2006 in der Klinik für Geburtsmedizin des Vivantes Klinikum Neukölln in Berlin in der Risikosprechstunde für Schwangere mit Diabetes betreut wurden.

Die Einschlusskriterien zur Studienteilnahme in Berlin setzten sich wie folgt zusammen:

- ein mittels oGTT diagnostizierter Gestationsdiabetes oder IGT
- mindestens ein Blutzucker-Tagesprofil
- mindestens eine Ultraschalluntersuchung nach Diagnose des GDM/IGT
- BMI bei Eintritt der Schwangerschaft
- neonatale Daten

Patientinnen mit einem bekannten präexistenten Diabetes mellitus wurden ausgeschlossen.

Um eine valide statistische Auswertung der Daten zu gewährleisten, wurde unser Kollektiv in Kooperation mit zwei weiteren Zentren erweitert. 256 Frauen wurden in Kiel in der diabetologischen Schwerpunktpraxis Dr. Kleinwechter und Dr. Demandt in den Jahren 2000 – 2006 betreut.

219 Frauen wurden in der Poliklinik der Universitätsklinik in Bonn betreut.

Es wurden nun alle Kollektive zusammengefasst: Auf bestehende Unterschiede innerhalb der Kollektive wird an entsprechender Stelle dieser Arbeit hingewiesen.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die jeweiligen Patientenzahlen aus den verschiedenen Kollektiven.

	Berlin- Neukölln	Kiel	Bonn
1999	-	-	6
2000	-	2	16
2001	28	38	39
2002	38	41	51
2003	28	49	46
2004	1	68	53
2005	23	59	8
2006	3	8	-
Gesamtzahl	121 (20 %)	265 (43,8 %)	219 (36,2 %)

Tabelle 5: Übersicht der einzelnen Kollektive, Prozente vom Gesamtkollektiv

2.2 Management des GDM

Die in unserer Studie verwendeten Diagnosekriterien für Gestationsdiabetes entsprachen den von Carpenter und Coustan empfohlenen Grenzwerten, welche von der DDG übernommen wurden: Nüchtern-Wert < 90mg/dl (< 5,3 mmol/l), 1h-Wert nach Belastung 180 mg/dl (10,0 mmol/l), 2h-Wert nach Belastung 155 mg/dl (8,6 mmol/l) [Coustan 1982]. Traten zwei pathologische Werte auf, wurde ein Gestationsdiabetes, bei nur einem pathologischen Wert eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) diagnostiziert.

Der 75 g oGTT wurde meist von dem behandelnden Gynäkologen in der 24. – 28. SSW (MW = 27,26 SSW) durchgeführt. Frauen, bei denen ein Gestationsdiabetes oder ein IGT diagnostiziert wurde, erhielten am Anfang der Therapie eine Diätberatung sowie eine Unterweisung zur Blutzuckerselbstkontrolle.

Es wurde zudem die Möglichkeit, an einem Armsportprogramm teilzunehmen, angeboten. Bei Aufnahme wurde bei den Berliner Patientinnen ein HbA1c-Wert bestimmt und ein Ultraschall durchgeführt.

2.3 Datenerhebung und Datendokumentation

In Berlin wurde ein Datenerhebungsbogen erstellt, in dem die notwendigen Daten übersichtlich erfasst wurden.

Die zur statistischen Ausarbeitung notwendigen Daten wurden kodiert. Im Datenerhebungsbogen sind die Anamnesedaten der Patientinnen, die Daten zur aktuellen Schwangerschaft, die Glukoseparameter zum Zeitpunkt der Diagnose und im Weiteren die Daten zur Entbindung und zu neonatalen Komplikationen enthalten.

Aus den Akten der Schwangerenberatung und des stationären Aufenthaltes erfolgte eine retrospektive und prospektive Datenerhebung der Patientinnen von 2001 bis 2006 aus Berlin. Die Daten aus Kiel und Bonn wurden Datenbanken entnommen und mit unseren Daten zusammengetragen.

Daten der aktuellen Patienten inklusive Angaben zur Schwangerschaft, zur Anamnese und zum sozialen Hintergrund waren bereits vorhanden und mussten zusammengestellt werden. Der prospektive Anteil bestand in der Erfragung des ppoGTTs bei den Frauen selbst, dem jeweiligen Hausarzt, Internisten oder Gynäkologen. Dies geschah auf dem Postweg sowie zumeist persönlich am Telefon.

Mit dem Statistikprogramm SPSS 11.0 wurden die Daten jeder Patientin analog dem Datenerhebungsbogen in die Datenbank eingegeben. Nachdem alle Daten in der Datenbank enthalten waren, wurden die für die Fragestellung notwendigen Parameter in einer eigenen Datenbank zusammengestellt.

2.4 Parameter der Datenbank

2.4.1 Anamneseparameter

Die anamnestischen Parameter einer Patientin erfassten den Namen, das Geburtsdatum sowie eine familiäre Anamnese des Diabetes mellitus und internistische Vorerkrankungen. Die geburtshilfliche Anamnese erfasste Daten über vorausgegangene Schwangerschaften mit GDM, Schwangerschaften mit insulinpflichtigem GDM, das Vorkommen von

makrosomen Kindern, Totgeburten, Kindern mit Fehlbildungen und Z.n. Sectiones.

Die Daten zur aktuellen Schwangerschaft enthielten Angaben über die Nationalität der Patientinnen, die Klassifikation der Glukosestoffwechselstörung, die Gravidität und Parität der Patientinnen, Angaben über eventuelle Mehrlingsschwangerschaften, die Zahl der Aborte, Abruptiones, den Tag der letzten Regel und den errechneten Geburtstermin, ggf. durch Ultraschall korrigiert, sowie Größe und Gewicht zu Beginn und zum Ende der Schwangerschaft und den BMI vor der Schwangerschaft der Patientinnen. Des Weiteren wurden Medikamenteneinnahme, Drogeneinnahme und Komplikationen während der Schwangerschaft dokumentiert.

2.4.2 Glukoseparameter und postpartaler oraler Glukosetoleranztest

Die Datenbank enthielt die Werte des ersten und, wenn durchgeführt, des zweiten antenatalen 75 g oGTT. Es wurden ebenso Angaben über die Indikation des oGTT, die Schwangerschaftswoche der Diagnose durch oGTT, einen erhöhten Nüchternglukosewert oder einen 50 g Test dokumentiert.

Die prospektiv erhobenen Daten über den postpartalen oGTT umfassen den zeitlichen Abstand des ppoGTT zur Entbindung sowie Angaben über die Blutzuckerwerte. Die Bewertung erfolgte nach den Empfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, welche der Tabelle 1 entnommen werden kann [Weiss 1999]. Der postpartale 75 g oGTT wurde entweder beim behandelnden Gynäkologen, beim Internisten der Patientin, der Diabetessprechstunde des Vivantes-Klinikum Berlin, in der Praxis Kleinwechter und Demandt in Kiel sowie in der Uniklinik in Bonn durchgeführt.

Der oGTT sowie auch der ppoGTT wurden mit 75 g Glukosebelastung mittels Dextro® O.G.T. durchgeführt und die Blutzuckerwerte mit der Hexokinase-Methode im Kapillarblut gemessen.

Der HbA1c-Wert (glykiertes Hämoglobin) nach Diagnosestellung, der bei dem Berliner Kollektiv bei Diagnose durchgeführt wurde, gibt Auskunft über die Glukosestoffwechsellage der Patientin in den letzten sechs bis acht Wochen. Die Bestimmung der Glykohämoglobine erfolgt aus venösem EDTA Vollblut. Der Normalwert liegt zwischen 5 % und 6,5 % [Herold 2005]. Der HbA1c-Wert kann auf die vorherrschende Nüchternglukose mit der folgenden Formel zurückgerechnet werden: mittlere Nü-BG = $36 \times \text{HbA1c} - 100$ [AWMF].

Die Blutzuckerwerte sowie Tagesprofile wurden im kapillären Vollblut mit dem Blutzuckermessgerät Accutrend® Sensor (Boehringer-Roche) bestimmt. Dazu wurde ein Blutropfen, welcher mit der Lanzette aus der Fingerspitze der Patientin gewonnen wurde, auf den dazugehörigen Accutrend® Sensor Comfort Glukose Teststreifen aufgetragen. Diese fungieren als Biosensoren, mit denen der Blutzuckerwert amperometrisch bestimmt wird. Es wird der Elektronenfluss zwischen der Messelektrode und der Vergleichselektrode gemessen. Das Gerät Accutrend® Sensor hat einen Messbereich zwischen 10 und 600 mg/dl.

Wurde der Blutglukosezielwert in den durchgeführten Blutzuckertagesprofilen mehrfach nicht erreicht, wurde entsprechend der Indikation zur Insulintherapie der DDG eine Therapie mit Insulin begonnen.

In der Datenbank wurden die Insulindosierungen mit einem Basalinsulin und einem kurz wirksamen Insulin zu Beginn der Insulintherapie für die Berliner Patientinnen erfasst.

2.4.3 Ultraschallparameter und Entbindung

Die Ultraschalluntersuchungen wurden mit dem Gerät Accusor XP4 von einem erfahrenen Untersucher mit 3,5 MHz Transducer bzw. im ersten und zweiten Trimenon mit 5 MHz durchgeführt. Auf der Höhe des Eintritts der Umbilikalvene in die Leber wurde die abdominelle Circumferenz gemessen.

Die Parameter des Ultraschalls setzten sich wie folgt zusammen: biparietaler Durchmesser (BPD), frontookzipitaler Durchmesser (FOD), Kopfumfang (KU), abdomineller Durchmesser (AD), abdomineller Umfang (AU), Femurlänge (Fem), das Vorliegen eines

Polyhydramnions, die Lage des Feten und das geschätzte Geburtsgewicht. Die Daten wurden in denselben Kategorien wie die der Blutzuckerwerte der Tagesprofile in den unterschiedlichen SSW-Kategorien erfasst.

Die Bestimmung der Perzentilen für den abdominellen Umfang erfolgte nach der von Hadlock 1984 aufgestellten Tabelle. Ein Abdominalumfang > 90. Perzentile wurde als fetale Makrosomie definiert.

Die Entbindungsparameter umfassten folgende Werte: Das Gestationsalter wurde nach dem Entbindungstermin bzw. dem korrigierten Entbindungstermin errechnet und ebenso wie das Gestationsalter nach Reifezeichen erfasst. Weitere Werte waren das Entbindungsdatum, die Geburtenbuchnummer, ein eventueller Einleitungsgrund, eventuelle Komplikationen bei der Entbindung, der Entbindungsmodus und Indikationen für eine operative Entbindung. Vom Neugeborenen wurden das Outcome (Lebendgeburt, Totgeburt, Abort oder neonataler Tod), das Geburtsgewicht, die Länge, das Geschlecht, die Gewichtsperzentile nach Voigt), der Kopfumfang, APGAR, arterieller Nabelschnur-pH, Laktat und Base Excess und die Notwendigkeit einer Wiederbelebung erfasst. Die Blutzuckerwerte des Neugeborenen enthielten den Blutzucker postpartal, nach zwei bis sechs Stunden sowie nach sechs bis 24 Stunden. Es wurden ebenso Aussagen über eine eventuelle Hypoglykämie, (BZ < 40 mg/dl), die Notwendigkeit einer i. v. Glukoseinfusion, einer Verlegung ins Kinderkrankenhaus, über deren Indikation und Diagnose, den Bilirubinwert, eine Phototherapie, der Hb-Wert des Nabelschnurblutes, eine Polyzytämie und kindliche Fehlbildungen vermerkt.

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS 11.0 (SPSS, Chicago, IL) verwendet.

Maternale und neonatale Parameter zwischen Frauen mit einem pathologischen postpartalen oralen Glukosetoleranztest (ppoGTT) und einem normalen Ergebnis wurden auf signifikante Unterschiede untersucht. Bei nominalen Variablen erfolgte die Analyse mit Hilfe des t-Testes und bei kategorialen Variablen durch den Chi-Quadrat-Test. Ein

statistischer Unterschied wurde bei einem p-Wert unter 0,05 definiert. Es wurden die Mittelwerte +/- die Standardabweichungen oder die jeweiligen Prozente dargestellt. Die folgende Tabelle zeigt die untersuchten Variablen in Bezug auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Glukoseintoleranz:

Schwangerschaftsparameter	Präpartale Glukoseparameter	Entbindung	Postpartale Glukosewerte
Frühere SS mit GDM	SSW bei Diagnose	Gestationsalter bei Entb.	Zeitpunkt ppoGTT
Frühere SS mit Makrosomie	Insulintherapie	Makrosomie (AU > 90.P.)	Nü-Wert
Familienanamnese	Nü-Wert ap-oGTT		1h-Wert
Parität	1h-Wert ap-oGTT		2h-Wert
Alter	2h-Wert ap-oGTT		
BMI vor SS			
Gewichtszunahme			

Tabelle 6: Untersuchte Parameter für ein erhöhtes Risiko für persistierende postpartale Glukoseintoleranz

Die Inzidenz von IGT, IFT oder Diabetes mellitus nach der Schwangerschaft wurde durch eine Häufigkeitsanalyse bestimmt. Mit Hilfe von Kreuztabellen wurden die verschiedenen Testzeitpunkte des ppoGTT in Bezug auf die Testergebnisse dargestellt.

Zur Bestimmung von Prädiktoren für die Entstehung eines Diabetes mellitus nach einer Schwangerschaft mit GDM wurde im Anschluss eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Kollektivbeschreibung

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 605 Patientinnen. Die genauen Angaben zur Verteilung der Frauen auf die einzelnen Standorte wurden bereits erwähnt und können der Tabelle 5 entnommen werden.

3.1.1 Anamneseparameter

Das durchschnittliche Alter unserer Patientinnen betrug $32,5 \pm 4,8$ Jahre.

Bei 42,5 % gab es keinen Diabetes in der Familie, 33,1 % der Patientinnen hatten Eltern oder Geschwister mit einem Diabetes und 24,4 % Verwandte 2. Grades. 95 Patientinnen (15,7 %) hatten in einer vorherigen Schwangerschaft schon einen Gestationsdiabetes gehabt. Die Makrosomierate in einer vorausgegangenen Schwangerschaft betrug 6,1 %. 2,1 % der Patientinnen hatten bereits eine Totgeburt.

66,7 % ($n = 80$) der Frauen aus dem Berliner Kollektiv gehören west- bzw. osteuropäischen Nationalitäten an, 25,8 % ($n = 31$) stammen aus der Türkei und anderen arabischen Ländern und 7,5 % ($n = 9$) waren sonstiger Herkunft. Aus den anderen Kollektiven lagen keine Daten dazu vor.

255 (70,6 %) Frauen waren Primiparae, 61 (16,9 %) Zweit- und 23 (6,4 %) Drittparae. Diese Daten lagen ebenfalls nur aus Berlin vor.

Das Gewicht der Patientinnen betrug zu Beginn der Schwangerschaft im Mittel $72,41 \pm 16,26$ kg bei einem mittleren BMI von $26,30 \pm 5,72$. Die mittlere Gewichtszunahme bis zum Ende der Schwangerschaft betrug $11,84 \pm 5,19$ kg. 286 Frauen hatten einen BMI ≥ 25 kg/m² und galten demnach als übergewichtig.

Mütterliche Parameter	Werte
Alter	32,54 ± 4,8 Jahre
Diabetes in der Familie* (%)	57,5 (n = 70)
-Eltern/Geschwister	33,1 (n = 40)
-Verwandte 2. Grades	24,4 (n = 30)
Frühere SS mit GDM (%)	15,7 (n = 95)
- davon insulinpflichtig	2,5 (n = 15)
Frühere SS mit Makrosomie (%)	6,1 (n = 37)
Frühere SS mit Totgeburt (%)	2,1 (n = 12)
Nationalität * (%)	
- West- bzw. Osteuropa	66,7 (n = 80)
- Türkei u. a. arabische Länder	25,8 (n = 31)
- Sonstige	7,5 (n = 9)
Parität* (%)	
- Primipara	70,6 (n = 255)
- Zweitpara	16,9 (n = 61)
- Drittpara	6,4 (n = 23)
Gewicht zu Beginn der SS (kg)	72,41 ± 16,26
BMI zu Beginn der SS (kg/m ²)	26,30 ± 5,72
Gewichtszunahme in SS (kg)	11,84 ± 5,19

Tabelle 7: Maternale Charakteristika, * nur Berliner Kollektiv

3.1.2 Glukoseparameter, HbA1c und Insulintherapie

In der Schwangerschaft wurden von uns insgesamt 605 diagnostische orale Glukosetoleranztests (oGTT) bewertet.

Der erste oGTT wurde im Mittel bei 26,57 ± 6,61 SSW durchgeführt. Die Werte sahen wie folgt aus: Mittelwerte nüchtern 89,52 ± 15,67 mg/dl, 1-h-Wert 195,66 ± 26,64 mg/dl und der 2-h-Wert 149,01 ± 35,11 mg/dl. In der folgenden Tabelle sind diese Daten sowie die dazugehörigen Werte aufgeführt.

	oGTT präpartal
Anzahl	605
SSW	26,57 ± 6,61
Nüchtern mg/dl	89,52 ± 15,67
1-h-Wert mg/dl	195,66 ± 26,64
2-h-Wert mg/dl	149,01 ± 35,11

Tabelle 8: SSW und Mittelwerte des oGTT in der SS

Nach den geltenden Kriterien von Carpenter und Coustan liegt der Anteil an GDM bei 48,3 % (292 Frauen), der Anteil von IGT beträgt 51,7 % (313 Frauen).

	Carpenter & Coustan
insgesamt	605
GDM	292 (48,3 %)
IGT	313 (51,7 %)

Tabelle 9: Kriterien nach Carpenter & Coustan (Anzahl und Prozentsatz)

Bei 267 Frauen (Berliner Kollektiv) wurde ein HbA1c Wert bei Aufnahme bestimmt. Der Mittelwert lag bei $5,06 \pm 0,62$ % mit einem Minimum von 3,4 % und einem Maximum von 9,9 %. Bei einem Normalwert von 4 – 6 % lag der Anteil der pathologischen Werte bei 6,3 % (17 Frauen).

Bei 164 (27,2 %) Frauen mit Gestationsdiabetes und 113 (18,8 %) Frauen mit IGT wurde eine Insulintherapie durchgeführt.

3.2 Ergebnisse der statistischen Auswertung

Im Folgenden werden nun die einzelnen Fragen beantwortet, die wir uns zu Beginn der Arbeit gestellt haben.

3.2.1 Anzahl der Frauen mit postpartalem oralem Glukosetoleranztest

Aus den ursprünglichen Kollektiven Berlin, Kiel und Bonn lagen uns Daten von 1184 Frauen vor. Der Rücklauf zum postpartalen oralen Glukosetoleranztest lag insgesamt bei 51,1 %, wobei man deutliche Unterschiede zwischen den Studienstandorten sah: Berlin 23,4 %, Kiel 79,9 %, Bonn 65 %.

Der ppoGTT wurde zwischen einem Monat und 3,75 Jahren nach der Entbindung durchgeführt. Der Mittelwert betrug $4,09 \pm 4,18$ Monate.

3.2.2 Inzidenz von Diabetes mellitus und Glukosetoleranzstörungen nach Schwangerschaft mit GDM und Zeitpunkt der Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung

Von den 605 Frauen mit ppoGTT hatten 78,2 % (473 Frauen) ein normales Testergebnis, welches etwa Dreiviertel der getesteten Frauen entspricht. Bei 21,8 % (132 Frauen) haben wir ein pathologisches Ergebnis festgestellt. 17 (2,8 %) hatten einen IFT, 82 (13,6 %) einen IGT und bei 33 Frauen (5,5 %) lag ein Diabetes mellitus vor. Die Rate von pathologischen ppoGTTs war in Kiel und Bonn ungefähr gleich (Kiel 17,7 %, Bonn 21,5 %), in Berlin jedoch war sie deutlich höher (31,4 %, $p=0,027$).

Insgesamt folgt daraus, dass ca. jede 4. Frau beim postpartalem oGTT eine persistierende Glukosestoffwechselstörung nach der Schwangerschaft aufweist. Den größten Anteil stellen mit 13,6 % Patientinnen mit einem IGT dar.

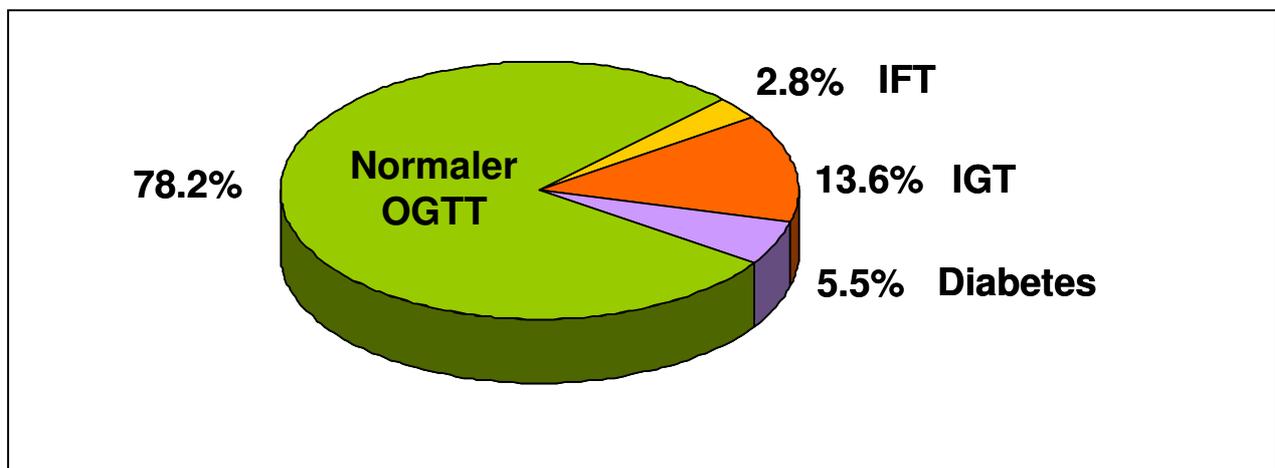


Abbildung 1: Postpartaler oGTT, Anzahl und Diagnosen

Signifikante Unterschiede im Ergebnis des postpartalen oGTT bei Frauen mit normaler und pathologischer Glukosetoleranz zeigten sich in allen drei Werten des ppoGTT: im Nüchternwert, 1-h-Wert und 2-h-Wert sowie im Zeitpunkt des ppoGTT (Tabelle 10).

ppoGTT	normal	IGT/IFT/D.m.	
	Mittelwert	Mittelwert	p-Wert
Nü oGTT	84 ± 9	100 ± 25	< 0,001
1h oGTT	148 ± 31	199 ± 45	< 0,001
2h oGTT	104 ± 19	158 ± 38	< 0,001
Zeitpunkt	3,7 ± 3,1	5,4 ± 6,7	< 0,001

Tabelle 10: Maternale Glukosewerte des postpartalen oGTT

Die postpartalen oGTTs wurden in verschiedenen zeitlichen Abständen zur Entbindung durchgeführt. 31,5 % (184) der Frauen ließen den Test innerhalb der ersten drei Monate durchführen. 52,9 % (309) kamen in einem Zeitraum von drei bis sechs Monaten postpartal und 15,6 % (91) nach sechs Monaten postpartal.

Betrachtet man die Gruppe der normalen und pathologischen Ergebnisse zunächst einzeln, erkennt man eine Zunahme sowohl bei den gesunden als auch bei den pathologischen Ergebnissen zwischen den ersten beiden Testzeiträumen. Im ersten Testzeitraum (bis 2,9 Monate) lag der Anteil normaler Ergebnisse bei 31,2 % und der pathologischer Ergebnisse bei 32,8 % und im zweiten Testzeitraum (zwischen 3 und 5,9 Monaten postpartal) bei 56,2 % in der normalen Gruppe und bei 40,8 % in der pathologischen Gruppe. Im dritten Testzeitraum (\geq 6 Monate) erkennt man einen Abfall beider Gruppen, wobei die Gruppe mit den normalen Ergebnissen wesentlich stärker abfällt (von 56,2 % auf 12,6 %), als die Gruppe mit den pathologischen Ergebnissen (von 40,8 % auf 26,4 %) (Abb. 2).

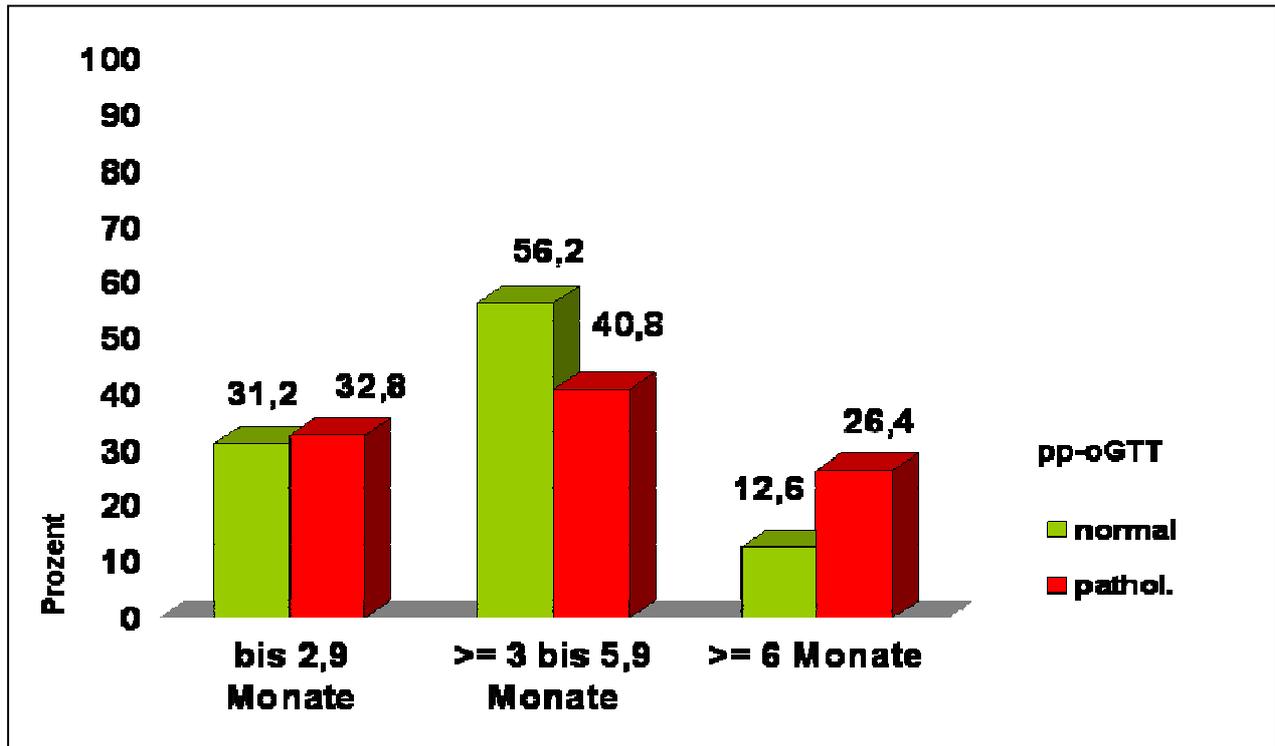


Abbildung 2: Gegenüberstellung der Verteilung der Testergebnisse (normal und pathologisch) entlang der einzelnen Testzeiträume

In einer zweiten Darstellung werden die jeweiligen Testzeiträume einzeln betrachtet. Im ersten Zeitraum (bis 2,9 Monate) liegt der Anteil der Frauen mit pathologischem Ergebnis bei 22,3 %. Im zweiten Testzeitraum (zwischen 3 und 5,9 Monaten postpartal) nimmt er mit 16,5 % leicht ab. Einen deutlichen Zuwachs erkennt man jedoch im dritten Testzeitraum (≥ 6 Monate). Dort liegt der Anteil pathologischer Testergebnisse bei 36,3 % (Abb. 3). Dies deckt sich mit den in der Literatur vorhandenen Angaben [Lauenborg 2004, Kjos 1995].

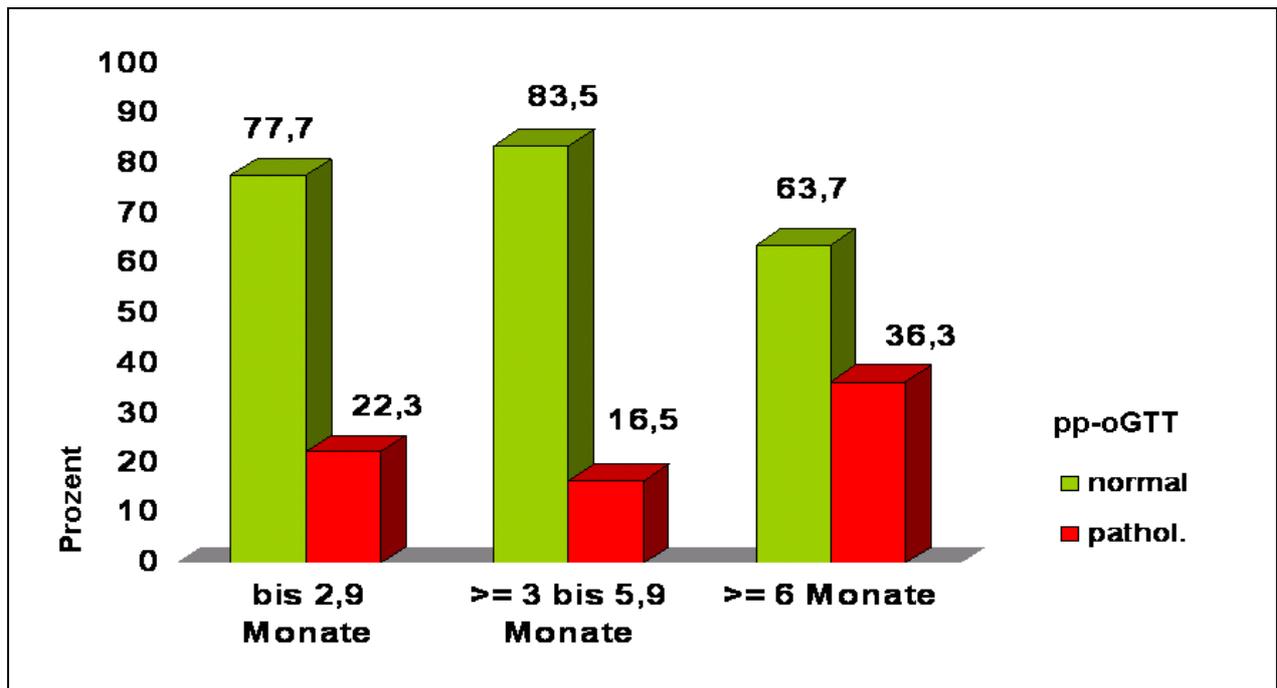


Abbildung 3: Entwicklungszeitpunkt einer Glukosetoleranzstörung

3.2.3 Ethnische Unterschiede im getesteten Kollektiv

Die Nationalität der Patientinnen spielt offensichtlich in Bezug auf das Testergebnis keine Rolle. Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von pathologischen oGTTs.

Im west-/osteuropäischen Kollektiv gab es eine Rate an pathologischen ppOGTTs von 26,8 % (22 Frauen). Im türkischen Kollektiv lag die Rate bei 37,9 % (11 Frauen) *.

Nation	Anzahl	Normaler ppOGTT	Patholog. ppOGTT	p-Wert
Westeuropa	82	60 (73,2 %)	22 (26,8 %)	0,261
Türkei/arabisch	29	20 (62,1 %)	11 (37,9 %)	

Tabelle 11: Nationalität und Unterschiede im ppOGTT *nur Berliner Frauen

3.3 Prädiktoren für die Entstehung eines postpartalen Diabetes mellitus

Im Folgenden werden die Parameter dargestellt, die als mögliche Prädiktoren auf signifikante Unterschiede überprüft wurden. Dabei wurden die Frauen mit normalen ppoGTTs (473 Frauen) denen mit einem pathologischen Ergebnis (132 Frauen) gegenübergestellt.

3.3.1 Anamneseparameter und maternale Charakteristika

Die Untersuchung der Anamneseparameter ergab folgende Ergebnisse, welche in Tabelle 12 dargestellt sind.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen mit normalem und pathologischem Ergebnis im ppoGTT bezüglich: frühere Schwangerschaft mit Makrosomie, Totgeburten, positiver Familienanamnese, Gewichtszunahme in der SS, Parität, Alter und früheren Schwangerschaften mit GDM in der Anamnese.

Unterschiede zeigten sich beim BMI vor der SS.

Parameter	normal		IGT/IFT/D.m.		p-Wert
	n = 473		n = 132		
	Anzahl	%	Anzahl	%	
SS mit GDM	70	14,8	25	19,1	0,233
SS mit Makrosomie	27	5,7	10	7,6	0,416
Familienanamnese	138	56,5	46	60,5	0,514
SS mit Totgeburt	6	2,4	1	1,2	0,516
Parität	2,2 ± 1,3		2,5 ± 1,6		0,060
Alter	32,7 ± 4,5		32,2 ± 5,6		0,651
BMI vor SS	25,8 ± 5,5		28,1 ± 6,1		< 0,001
Gewichtszunahme	11,9 ± 4,6		12,6 ± 5,1		0,457

Tabelle 12: Anamneseparameter differenziert nach Ergebnis des ppoGTTs, p-Wert

3.3.2 Antepartaler Glukosestoffwechsel

Die Ergebnisse der Untersuchung der antepartalen Glukoseparameter sind in Tabelle 13 aufgelistet.

Signifikante Unterschiede bestanden bei den Parametern: Insulintherapie in der SS, der SSW der Diagnose des GDM, allen drei Werten des antepartalen oGTT sowie für das Berliner Kollektiv beim HbA1c.

Die Tabelle zeigt die Angaben sowie die p-Werte. Die signifikanten Unterschiede sind hervorgehoben.

Parameter	normal	IGT/IFT/D.m.	
	n = 473	n = 132	p-Wert
	Anzahl	Anzahl	
Insulintherapie	193 (41%)	84 (61,1%)	< 0,001
SSW GDM	27,3 ± 6,1	24,2 ± 7,8	< 0,001
ap oGTT nü	88 ± 14	96 ± 20	< 0,001
ap oGTT 1h	191 ± 22	211 ± 34	< 0,001
ap oGTT 2h	144 ± 31	166 ± 41	< 0,001
HbA1c*	5,0 ± 0,5	5,3 ± 0,9	0,002

Tabelle 13: Antepartale Glukosestoffwechselfparameter, *nur Berliner Kollektiv

3.3.3 Entbindungsparameter

In der Tabelle 14 sind die Entbindungsparameter aufgeführt.

8,9 % der Neugeborenen von Müttern mit normalem Ergebnis lagen über der 90. Gewichtspersentile und waren damit makrosom. Bei den Neugeborenen von Müttern mit pathologischem Ergebnis lag die Rate bei 16 % (p = 0,022).

Kinder von Frauen mit pathologischem ppoGTT wurden signifikant früher geboren im Vergleich zu Neugeborenen von stoffwechselgesunden Frauen. Die Schwangerschaftswoche bei Entbindung der Frauen mit normalem oGTT lag im Mittel bei 39,5 ± 1,4 SSW und bei den Frauen mit pathologischem Ergebnis bei 38,9 ± 2,3 SSW (p = < 0,001).

Parameter	normal	IGT/IFT/D.m.	
			p-Wert
Makrosomie	41 (8,9 %)	20 (16 %)	0,022
SSW bei Entbindung	39,5 ± 1,4	38,9 ± 2,3	< 0,001

Tabelle 14: Entbindungsparameter, p-Wert

Die folgende Tabelle zeigt zusammenfassend den Vergleich der zuvor genannten Parameter bei Frauen mit normalem oder pathologischem ppoGTT.

Die signifikanten Ergebnisse sind hervorgehoben. Als Risikofaktoren ergaben sich ein BMI vor der Schwangerschaft, das Gestationsalter bei Diagnose des GDM, eine Insulintherapie in der Schwangerschaft, alle drei Werte des antepartalen oGTT, eine Gewichtsperzentile bei Geburt > 90., das Gestationsalter bei Entbindung sowie die drei Werte des postpartalen oGTTs.

	Normal	Pathologisch	p-Wert
Anamneseparameter	n = 473	n = 132	
SS mit GDM	70 (14,8 %)	25 (19,1 %)	0,233
SS mit Makrosomie	27 (5,7 %)	10 (7,6 %)	0,416
SS mit Totgeburt	6 (2,4 %)	1 (1,2 %)	0,516
Familienanamnese	138 (56,6 %)	46 (60,5 %)	0,514
Parität	2,2 ± 1,3	2,5 ± 1,6	0,06
Alter	32,7 ± 4,5	32,2 ± 5,6	0,651
BMI vor SS	25,8 ± 5,5	28,1 ± 6,1	< 0,001
Gewichtszunahme	11,9 ± 4,6	12,6 ± 5,1	0,457
Antepartale Glukosestoffwechsel			
SSW GDM	27,3 ± 6,1	24,2 ± 7,8	< 0,001
Insulintherapie	193 (41 %)	84 (61,1 %)	< 0,001
Nüchternwert oGTT	88 ± 14	96 ± 20	< 0,001
1-h-Wert oGTT	191 ± 22	211 ± 34	< 0,001
2-h-Wert oGTT	144 ± 31	166 ± 41	< 0,001
Entbindungsparameter			
Makrosomie(< 90.Perzentile)	41 (8,9 %)	20 (16 %)	0,022
Gestationsalter bei Entbind.	39,5 ± 1,4	38,9 ± 2,3	0,005
Postpartaler oGTT			
Zeitpunkt	3,7 ± 3,1	5,4 ± 6,7	0,186
1-h-Wert ppoGTT	84 ± 9	100 ± 25	< 0,001
2-h-Wert ppoGTT	148 ± 31	199 ± 45	< 0,001
3-h-Wert ppoGTT	104 ± 19	158 ± 38	< 0,001

Tabelle 15: Risikofaktoren für einen persistierenden Diabetes

3.4 Bestimmung unabhängiger Prädiktoren

Zur Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren für einen pathologischen ppoGTT wurde eine multiple Regressionsanalyse mit Berücksichtigung der Parameter, die in der

univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied zeigten, angeschlossen. Für eine multiple Analyse waren in 566 Fällen (93,6 %) vollständige Daten verfügbar. Es fanden sich vier unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines postpartalen Diabetes mellitus: ein 1-h-Wert des antepartalen oGTT von > 200 mg/dl, eine Insulintherapie in der Schwangerschaft, ein BMI vor der SS $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sowie eine Diagnosestellung des GDM ≤ 24 SSW (Tabelle 16).

Faktor	OR	95% Confidenzintervall	p-Wert
1-h-Wert oGTT > 200 mg/dl	2,73	1,77 - 4,21	< 0,001
Insulintherapie	2,12	1,36 - 3,30	0,001
BMI vor SS $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	2,12	1,33 - 3,40	0,002
Diagnose GDM SSW	1,81	1,16 - 2,85	0,010

Tabelle 16: Multiple Regression

3.5 Prävalenz eines postpartalen Diabetes mellitus in Bezug auf die Anzahl der Risikofaktoren

Im Weiteren haben wir uns die Frage gestellt, ob man mit Hilfe der gefundenen Risikofaktoren (Insulintherapie in der Schwangerschaft, BMI vor der Schwangerschaft > 30 kg/kg², einen 1-h-Wert des oGTT >200 mg/dl und das Gestationsalter bei Diagnosestellung des GDM) eine Risikostratifizierung durchführen kann.

Ziel ist es, geeignete Kriterien für das postpartale Screening zu finden, um Frauen mit hohem Risiko für einen postpartalen Diabetes mellitus und damit hoher Notwendigkeit eines ppoGTT von denen mit niedrigem Risiko zu unterscheiden. Somit könnten eventuelle Kosten gesenkt und die Bemühungen auf die Frauen mit hohem Risiko konzentriert und einigen Frauen das postpartale Screening erspart werden.

Dazu wurden fünf Gruppen eingeteilt. In der ersten befanden sich alle Frauen, die keine der gefundenen Risikofaktoren aufwiesen. In der zweiten Gruppe waren die Frauen, welche mindestens einen Risikofaktor hatten, in der dritten Gruppe waren Frauen mit zwei der genannten Risikofaktoren zusammengefasst, in der vierten all die Frauen mit drei Risikofaktoren und in der letzten Gruppe die Frauen, welche alle vier Risikofaktoren aufwiesen. Die Häufigkeit für einen ppoGTT ohne Risikofaktor liegt bei 9,2 %, mit einem

Risikofaktor bei 13,4 %, mit zwei Risikofaktoren bei 28,5 %, mit drei Risikofaktoren bei 45,6 % und mit vier Risikofaktoren bei 68,4 % (Abb.4). Die Mehrheit der Frauen (59,9 %) hatten weniger als 2 Risikofaktoren.

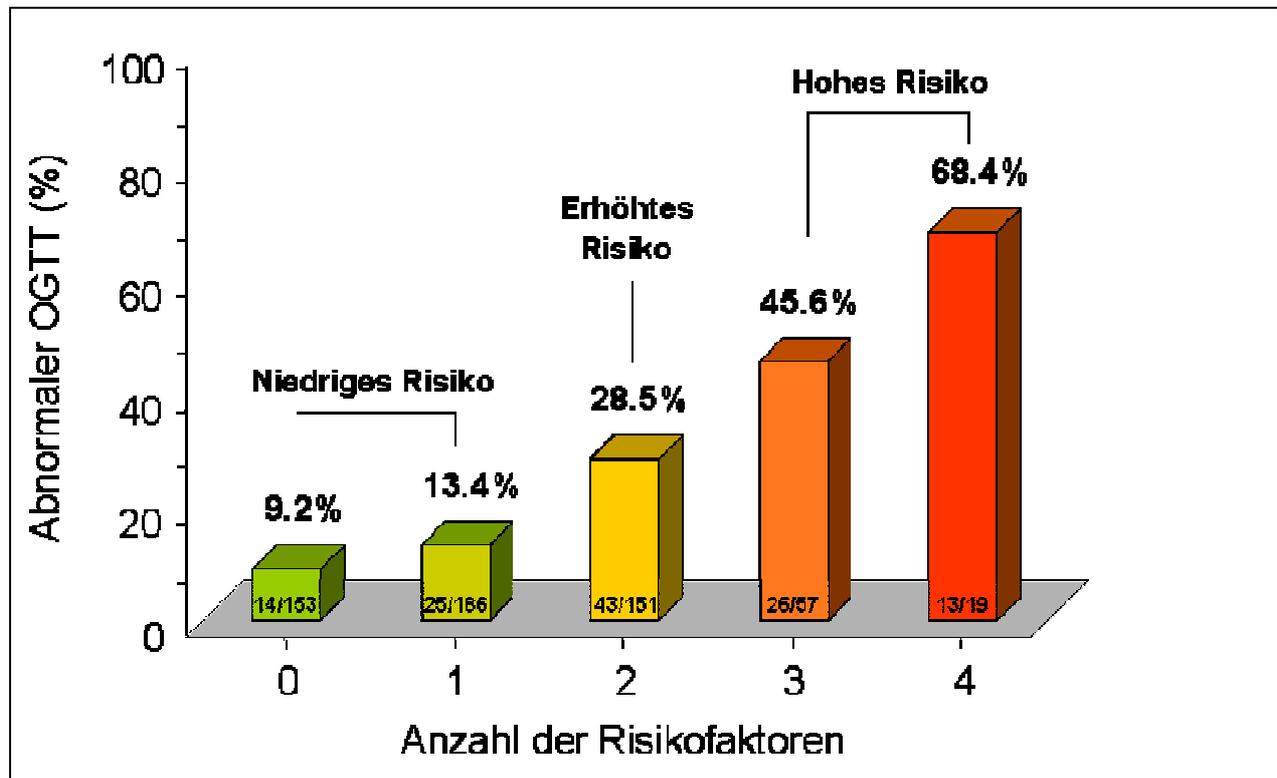


Abbildung 4: Prävalenz eines pathologischen ppoGTT in Abhängigkeit der Anzahl an Risikofaktoren

Es ist damit ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Prävalenz eines postpartalen oGTT und der Anzahl der bekannten Risikofaktoren zu erkennen. Dies bedeutet, dass eine Einschätzung des Risikos anhand der definierten Risikofaktoren vorgenommen werden kann. Aus Abbildung 4 lässt sich ein deutlicher Anstieg des Risikos bei zwei Risikofaktoren und weiter ≥ 2 Risikofaktoren ablesen: 11,5 % (39/339) versus 28,5 % ($p < 0,001$) für ≤ 1 Risikofaktor versus 2 Risikofaktoren und 28,5 % (43/151) versus 51,3 % (39/76) ($p < 0,001$) für 2 Risikofaktoren versus > 2 Risikofaktoren. Daraus lässt sich eine Stratifizierung in drei Risikogruppen vornehmen: niedriges Risiko (< 2 RF), mittleres Risiko (2 RF) und hohes Risiko (> 2 RF). Das Risiko für einen pathologischen ppoGTT wurde mit

Hilfe der Odds Ratio (OR) im Vergleich zum Risiko der 153 Frauen ohne Risikofaktoren eingeschätzt.

Die Abbildung 5 zeigt die prozentuale Verteilung des Kollektivs in Abhängigkeit der Anzahl der Risikofaktoren sowie die jeweilige Odds Ratio.

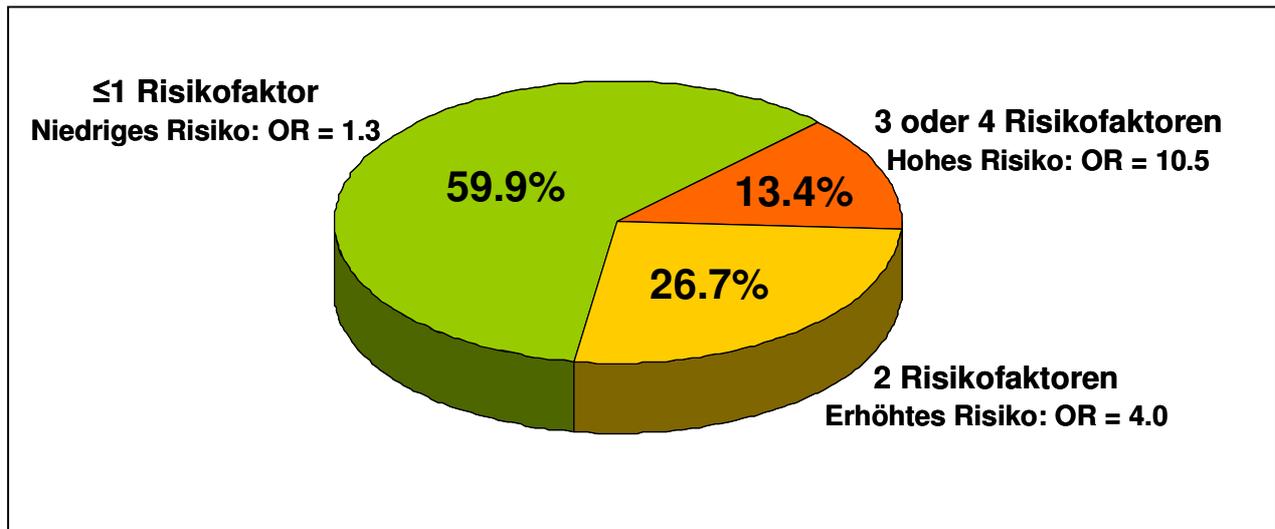


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung des Kollektivs in Abhängigkeit der Anzahl der Risikofaktoren für einen pathologischen ppoGTT sowie Odds Ratio

(Die Angaben zum Risiko (Odds Ratio) beziehen sich auf die Prävalenz eines abnormalen postpartalen oGTT bei 153 Frauen ohne Risikofaktor)

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, antenatale, mütterliche und neonatale Parameter zu bestimmen, die mit einem erhöhten Risiko für eine postpartal persistierende Glukosetoleranzstörung nach Gestationsdiabetes assoziiert sind, sowie eine Risikostratifizierung zu entwickeln, die es dem Gynäkologen oder dem weiterbehandelnden Arzt ermöglicht, Frauen mit einem höheren Risiko für einen postpartalen Diabetes zu identifizieren.

Frauen mit niedrigem Risiko könnte ein ppoGTT erspart bleiben und die Bemühung, Frauen zum postpartalen oGTT zu motivieren, auf die Frauen mit hohem Risiko konzentriert werden.

In einer großangelegten multizentrischen Studie fanden wir in 21,8 % der Fälle eine persistierende Glukosetoleranzstörung innerhalb des ersten Jahres nach einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes. In 473 Fällen (78,2 %) fiel der postpartale oGTT normal aus. Die pathologischen Werte verteilten sich wie folgt: In 17 Fällen (2,8 %) bestand ein erhöhter Nüchternblutzucker (IFT), in 82 Fällen (13,6 %) eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) und in 33 Fällen (5,5 %) ein Diabetes. Ein IGT sowie ein IFT als Vorstufen stellen ein erhöhtes Risiko für einen späteren Diabetes mellitus dar [Lauenborg 2004].

Die in unserer Population beobachtete Häufigkeit für eine postpartale Glukosetoleranzstörung lag innerhalb der Größenordnung, die auch in anderen Studien gefunden wurden [Kjos 1990, Buchanan 1999, Albareda 2003, Cypryk 2004].

Die Prävalenz isolierter IFT variiert zwischen 3 bis 6 %, die von IGT zwischen 7 bis 29 % und die von Diabetes zwischen 5 bis 12 % [Kitzmilller 2007; Schäfer-Graf 1 2002; Greenberg 1995; Aberg 2002; Pallardo 1999; Catalano 1991; Weijers 2006; Conway 1999; Jang 2003]. Die hohe Variabilität in der Prävalenz einer Glukosetoleranzstörung liegt teilweise in den unterschiedlichen Kriterien für die Diagnose eines postpartalen Diabetes, dem in der Population vorhandenen Diabetesrisiko, dem Zeitpunkt des postpartalen oGTT sowie den angewandten Diagnosekriterien für Diabetes außerhalb der Schwangerschaft.

Basierend auf den identifizierten Risikofaktoren haben wir einen Algorithmus entwickelt, der es erlaubt, Frauen zu erfassen, die aufgrund ihres hohen Risikos einer

Glukosetoleranzstörung besonders intensiv motiviert werden sollten, an einem oralen Glukosetoleranztest nach der Entbindung teilzunehmen.

Die univariate Analyse ergab signifikante Unterschiede zwischen Frauen mit normalem und pathologischem oGTT in Bezug auf den BMI vor der Schwangerschaft, das Gestationsalter bei Diagnosestellung, die Glukosewerte des oGTT in der Schwangerschaft, eine Insulintherapie in der Schwangerschaft, das Gestationsalter bei Entbindung und die Geburt eines Kindes mit neonataler Makrosomie. Das mütterliche Alter, die Parität, ein früherer Gestationsdiabetes, ein makrosomes Kind in einer vorhergehenden Schwangerschaft, die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sowie eine positive Familienanamnese waren nicht signifikant.

Für eine multivariate Analyse waren in 566 Fällen (93,6 %) vollständige Daten verfügbar. Für die Entstehung eines Diabetes war eine Kombination von zwei oder mehr Risikofaktoren hoch prädiktiv. So konnten 86 % der Diabetesfälle diagnostiziert werden, obwohl nur 40 % der Frauen mit einem Gestationsdiabetes nach der Entbindung getestet wurden.

Das mütterliche Alter, eine vorherige Schwangerschaft mit einem GDM, eine positive Familienanamnese für Diabetes, eine starke Gewichtszunahme in der Schwangerschaft oder eine neonatale Makrosomie verloren ihren prädiktiven Wert bei Einschluss der mütterlichen Glukoseparameter in die multivariate Regressionsanalyse [Löbner 2006, Kim 2002].

Wir bestimmten vier unabhängige Risikofaktoren, neben einem mütterlichen BMI > 30 kg/m², einem Gestationsalter bei Diagnosestellung < 24 SSW, einer Insulintherapie in der Schwangerschaft führte der 1-h- Wert > 200 mg/dl zu einer Verdreifachung des Risikos. Dies wurde in früheren Studien ebenfalls beschrieben [Schaefer-Graf 2002].

Damit war der 1-h-Wert > 200 mg/dl der stärkste Indikator für eine Glukosetoleranzstörung. Ähnlich zu unseren Daten bewies eine der größeren Studien, die fast 3000 Frauen einschloss, dass der 1-h- Wert des oGTT ein besserer Indikator ist als die Nüchternglukose [Wein 1997]. Neuere Daten aus Kanada belegen eine niedrigere postpartale

Insulinsensitivität bei Frauen mit einem isoliert pathologischen 1-h-Wert, als bei Frauen mit ausschließlich erhöhten 2-h- oder 3-h-Werten [Retnakaran 2008].

Bestimmte Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine postpartale Glukosetoleranzstörung assoziiert sind, variieren zwischen den einzelnen Studien [Ben-Haroush 2003, Svare 2001, Schäfer-Graf 1998, Damm 1992].

Jedoch erwiesen sich eine frühe Diagnose eines Gestationsdiabetes sowie ein hoher mütterlicher BMI als potentielle Zeichen einer bereits vorhandenen Insulinresistenz [Lauenborg 2004, Metzger 1993, Coustan 1993, Catalano 1993].

Basierend auf den bestimmten Prädiktoren haben wir die Anzahl der in jeder der 566 Frauen erhobenen Risikofaktoren klassifiziert: 27,0 % (153) wiesen keinen Risikofaktor, 32,9 % (186) einen, 26,7 % (151) wiesen zwei, 10,1 % (57) drei und 3,4 % (19) vier Risikofaktoren auf.

Die Prävalenz pathologischer postpartaler oGTTs lag bei 9,2 % (14/153) bei keinem Risikofaktor, bei 13,4 % (25/186) bei Vorhandensein von einem Risikofaktor, bei 28,5 % (43/151) bei zwei Risikofaktoren, bei 45,6 % (26/57) bei drei Risikofaktoren und bei 68,4 % (13/19) bei vier Risikofaktoren. Die Mehrheit der Frauen hatte weniger als zwei Risikofaktoren 59,9 % (339/566).

Zwischen < 2 und 2 Risikofaktoren sowie 2 und > 2 Risikofaktoren wurde ein signifikanter Anstieg der Prävalenz postpartaler pathologischer oGTTs festgestellt. Es folgte die Einteilung in Frauen mit geringem Risiko (< 2 RF), Frauen mit mittlerem Risiko (2 RF) und Frauen mit hohem Risiko (> 2 RF) für eine postpartale Glukosetoleranzstörung. Die Prävalenz pathologischer ppOGTTs lag bei 11,5 % (39/339) in der Gruppe mit geringem Risiko, bei 28,5 % (43/151) in der Gruppe mit mittlerem Risiko und bei 51,3 % (39/76) in der Gruppe mit hohem Risiko.

Wenn der ppoGTT allein bei Frauen mit mittlerem bis hohem Risiko (≤ 2 Risikofaktoren, 39,1 % der Fälle) durchgeführt werden würde, könnte eine Gesamtrate von 36,1 % pathologischer ppOGTTs erwartet werden verglichen mit einer vergleichsweise geringen Rate von 11,5 % bei Frauen mit < 2 Risikofaktoren. Unter diesen Frauen mit geringem Risiko waren lediglich vier (1,2 %) Fälle von Diabetes. Im Gegensatz dazu hatten in der Gruppe mit mittlerem bis hohem Risiko 25 Frauen (11 %) einen Diabetes.

Insgesamt lagen 86,2 % der Diabetesfälle und 67,8 % einer Glukosetoleranzstörung in der Gruppe mit mittlerem bis hohem Risiko.

Nahezu 22 % pathologischer Glukosetoleranzteste innerhalb des ersten Jahres nach einem Gestationsdiabetes unterstreichen die Wichtigkeit eines postpartalen Glukosetestes. Angesichts vermehrter evidenzbasierter Daten, die zeigen, dass die Modifikation des Lebensstils oder medikamentöse Therapien die Entwicklung eines Diabetes verzögern oder gar verhindern können, kann es sich ein Gesundheitssystem nicht leisten, Frauen nach GDM als Bevölkerungsgruppe mit erhöhtem Diabetesrisiko nicht zu erfassen, die von einer frühen Intervention profitieren würden [Tuomilehto 2001].

Obwohl bekannt ist, dass Frauen nach GDM ein erhebliches Risiko haben, glukoseintolerant zu bleiben oder einen Diabetes zu entwickeln, ist die Compliance für frühzeitiges Testen bei Ärzten und Patienten gering [Kim 2002]. Nur 20 % der Geburtshelfer, sogar in Universitätskliniken, führen ein postpartales Screening für ihren Patienten durch [Almario 2008]. Neben wenigen Ausnahmen [Wein 1997, Aberg 2002] berichten die meisten Studien von einer Rücklaufquote von unter oder um 50 % [Smirnakis 2005, Greenberg 1995, Kjos 1990, Kaufman 1999, Hunt 2008].

Die Rücklaufquote für das postpartale Glukosetesten war in unserer Studie sehr von der Bevölkerungsstruktur und dem zuständigen Fürsorgesystem abhängig. Besonders gering fiel sie an jenem Zentrum mit hohem Migrationshintergrund und niedrigem sozialem Niveau aus. So lag die Rücklaufquote in Kiel bei 51,1 %, in Bonn bei 65 % und in Berlin nur bei 23,4 %.

Eventuell besteht eine Verzerrung darin, dass besonders Mütter mit schwerer Glukoseintoleranz, die während der Schwangerschaft eine strenge Diät oder eine Insulintherapie durchführen mussten, darüber verärgert sind oder adipöse Mütter mit geringem Gesundheitsbewusstsein oder Mütter mit vielen Kindern der Einladung zum ppoGTT nicht gefolgt sind. Jedoch unterscheiden sich die in die Studie einbezogenen Frauen nicht von denen ohne ppoGTT. Daher betrachten wir unsere Ergebnisse als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung.

Es ist wahrscheinlich, dass auf Seiten der Patienten allgemein ein geringeres Gesundheitsbewusstsein zu niedrigen Testquoten beiträgt.

5 Zusammenfassung

In der vorgestellten Studie wurden insgesamt 605 Frauen bezüglich der Prävalenz und Risikofaktoren für einen persistierenden Diabetes nach einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes untersucht. Bei 22 % der Frauen wurde eine pathologische Glukosetoleranz innerhalb des ersten Jahres nach GDM diagnostiziert, was die Notwendigkeit eines frühen postpartalen Screenings unterstreicht.

Als unabhängige Risikofaktoren für einen pathologischen postpartalen oGTT konnten wir einen mütterlichen BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, ein Gestationsalter < 24 Schwangerschaftswochen bei Diagnose des GDM, eine Insulintherapie sowie einen 1-h-Wert $> 200 \text{ mg/dl}$ nachweisen. Das Alter der Mutter, ein früherer GDM, ein Diabetes in der Familie, eine Gewichtszunahme in der Schwangerschaft oder eine neonatale Makrosomie verloren oft den prädiktiven Charakter nach Einschluss mütterlicher Glukosewerte in die multiple Regressionsanalyse.

Obwohl insgesamt 51 % der Frauen unserer Studie den Test innerhalb des ersten Jahres wiederholten, haben wir erhebliche Unterschiede in der Returnrate zwischen den einzelnen Studienorten abhängig von der sozialen und ethnischen Zusammensetzung der Bevölkerung festgestellt. Die höchsten Rücklaufquoten wurden in einer privaten Praxis einer städtischen Mittelklassebevölkerung mit niedrigem Immigrantanteil erreicht, während in einer Geburtsklinik in einem sozial benachteiligten Bezirk in Berlin nur 23 % der Frauen zum Test erschienen.

Leider scheint es gerade in Bevölkerungsteilen mit einer hohen Prävalenz postpartaler Glukosetoleranzstörungen schwer zu sein, Frauen davon zu überzeugen, sich den postpartalen Tests zu unterziehen. Die Empfehlung des postpartalen Glukosetests bei allen Frauen mit GDM ist eine wichtige Maßnahme zur Sekundärprävention, da sich so wertvolle Informationen über das individuelle Risiko für einen möglichen späteren Diabetes gewinnen lassen.

Eine Beschränkung auf den Nüchternblutzucker ist unzureichend, die Bestimmung der Nüchternglukose ohne Durchführung des oGTT reduziert wesentlich die Aussagekraft für eine nachfolgende Glukosetoleranzstörung.

Da die Realität gezeigt hat, dass eine umfassende Einführung von postpartalen oGTTs schwierig ist, wurde von uns ein Algorithmus entwickelt, der die Compliance und die wirtschaftliche Effizienz von postpartalen Glukosetests verbessern und sicherstellen soll, die Mehrheit der Frauen mit hohem Risiko für eine postpartale Glukosestörung zu erkennen. Idealerweise sollte es möglich sein, auf Grundlage von leicht verfügbaren vorgeburtlichen Risikofaktoren das individuelle Risiko jeder Frau für einen Diabetes bereits vor der Geburt zu ermitteln. Basierend auf der Prävalenz pathologischer ppoGTTs, entsprechend der Anzahl vorhandener Risikofaktoren, haben wir drei Risikokategorien definiert. Frauen mit niedrigem Risiko wiesen eine geringe Prävalenz von 11 % pathologischer oGTTs auf, nur 1,2 % hatten einen Diabetes. Diese Gruppe machte 60 % unserer Population aus. Dies kann in anderen Populationen, z. B. in Abhängigkeit von Adipositas und vorhandenen Typ 2 Diabetikern, variieren.

Wo Mittel oder die Compliance der Patienten begrenzt sind, könnte der ppoGTT bei Frauen mit geringem Risiko unterlassen werden, ohne eine erhebliche Anzahl von Frauen mit Diabetes zu verfehlen. Jedoch sollte man bei den verbleibenden Frauen auf der Durchführung des ppoGTT bestehen. Dazu könnte ein Kooperationssystem mit anderen Pflegekräften, z. B. mit den Pädiatern, die die Kinder untersuchen, entwickelt werden, um diese Frauen genauer zu beobachten.

In Anbetracht der hohen Rate einer frühen Glukoseintoleranz sollten der ppoGTT sowie die Förderung einer gesunden Ernährungsweise und körperliche Aktivität Bestandteil der ersten nachgeburtlichen Untersuchung sein.

Nur bei einer Minderheit der Frauen werden angemessene Glukosetests durchgeführt und wir müssen mehr darüber erfahren, was junge Mütter vom Zugang medizinischer Versorgung und Änderungen im Lebensstil abhält. Es ist unbedingt erforderlich, dass Frauen, die einen GDM entwickeln, verstehen, dass die Glukosetoleranzstörung nach der Schwangerschaft persistieren kann und dass ein Diabetesrisiko durch Veränderungen des Lebensstils verändert werden kann. Deshalb sind postpartale Tests unerlässlich.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Postpartaler oGTT, Anzahl und Diagnosen	Seite	28
Abbildung 2: Gegenüberstellung der Verteilung der Testergebnisse (normal und pathologisch) entlang der einzelnen Testzeiträume	Seite	30
Abbildung 3: Entwicklungszeitpunkt einer Glukosetoleranzstörung	Seite	31
Abbildung 4: Prävalenz eines pathologischen ppoGTT in Abhängigkeit der Anzahl der Risikofaktoren	Seite	36
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung in Abhängigkeit der Anzahl der Risikofaktoren für einen pathologischen ppoGTT sowie Odds Ratio	Seite	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle Nr.	Titel	Seite
Tabelle 1	Grenzwerte des 75 g oGTT	9
Tabelle 2	Einstellungsziele im kapillären Vollblut	12
Tabelle 3	Bewertungsziele des postpartalen oGTT's	14
Tabelle 4	Inzidenz eines Typ 2 Diabetes nach GDM, Gegenüberstellung verschiedener Studien	15
Tabelle 5	Übersicht der einzelnen Kollektive, Prozente vom Gesamtkollektiv	19
Tabelle 6	Untersuchte Parameter für ein erhöhtes Risiko für eine persistierende postpartale Glukoseintoleranz	24
Tabelle 7	Maternale Charakteristika	26
Tabelle 8	SSW und Mittelwerte des oGTT in der SS	26
Tabelle 9	Kriterien nach Carpenter & Coustan (Anzahl u. Prozentsatz)	27
Tabelle 10	Maternale Glukosewerte des postpartalen oGTT	29
Tabelle 11	Nationalität und Unterschiede im ppoGTT	31

Tabelle 12	Anamneseparameter differenziert nach Ergebnis des ppoGTTs, p-Wert	32
Tabelle 13	Antepartale Glukosestoffwechselfparameter	33
Tabelle 14	Entbindungsparameter, p-Wert	33
Tabelle 15	Risikofaktoren für einen persistierenden Diabetes	34
Tabelle 16	Multiple Regression	35

Abkürzungsverzeichnis

AD	Abdomendurchmesser
AU	Abdominalumfang
AU \geq 90	Fetaler Abdominalumfang \geq 90. Perzentile
BMI	Bodymassindex
bzw.	beziehungsweise
BPD	Biparietaler Durchmesser
CI	Konfidenzintervall
CTG	Kardiotokogramm
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
D.m.	Diabetes mellitus
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Fem	Femurlänge
FOD	Frontooccipitaler Durchmesser
FFS	Freie Fettsäuren
GDM	Gestationsdiabetes
HCS	Human chorion somatotropin
HGH	Human growth hormone
HPL	Human placentolactogen
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
IFT	Impaired fasting glucose

IGT	Impaired glucose tolerance
ISR	Insulinsekretionsrate
i.v.	Intra venös
kcal	Kilokalorien
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KU	Kopfumfang
LR	Letzte Regel
MW	Mittelwert
MHZ	Megahertz
n-Wert	Fallzahl der Untersuchung
Nü-BG	Nüchtern Blutglukose
Nü-entry	Nüchternwert bei Eintritt in die Studie
OR	Odds- Ratio
OP	Operation
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
ppoGTT	postpartaler oraler Glukosetoleranztest
RF	Risikofaktor
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
STH	Somatotropes Hormon
u. a.	Unter anderem
z. B.	Zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

Literaturverzeichnis

- Aberg 2002 Aberg Anders, Jönsson Eva: Predictiv factors of the developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2002, *81*, S.11-16
- ADA 2002 American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. Hrsg.: Diabetes Care: Band Supplement 1. 2002 S.S94-S96
- Albareda 2003 Albareda Mercè, Caballero Agueda: Diabetes and Abnormal Glucose Tolerance in Women with Previous Diabetes. Diabetes Care. 2003, *26199-1205*, S.1
- Almario 2008 Almario C, Ecker T, Moroz L, Bucovetsky L, Berghella V, Baxter J: Obstetricians seldom provide postpartum diabetes screening for women with gestational diabetes. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2008 May, *198(5)*, S.528
- AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Empfehlung zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes.. Hrsg.: www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF: Band 057/008. AWMF, online, 2001 S.1-16
- Bassaw 1995 Bassaw B, Atavllah I: Diabetes in pregnancy. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 1995, *50*, S.5-9
- Ben-Haroush 2003 Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M: Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. Diabetic Medicine. 2003, *21*, S.103-113
- Buchanan 1999 Buchanan Thomas, Xiang Anny: Antepartum Predictors of the Development of Type 2 Diabetes in Latino Women 11-26 months after pregnancies complicates by Gestational Diabetes. Diabetes. 1999, *48*, S.2430-2436
- Buchanan 2000 Buchanan Thomas A, Xiang Anny H, Kjos Siri L., Peters Ruth K: Response of Pancreatic β -cell to improve Insulin Sensitivity in Women at High Risk for Type 2 Diabetes. Diabetes. 2000, *49*, S.782-788
- Buchanan 2001 Buchanan Thomas A: Pancreatic β - Cell Defect in Gestational Diabetes: Implications for the Pathogenesis and Prevention of Typ 2 Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001, *86(3)*, S.989-993
- Buchanan 2005 Buchanan Thomas A, Xiang Anny H: Gestational diabetes mellitus. The Journal of Clinical Investigation. 2005, *115*, S.485-491
- BQS 2007 www.bqs-outcome.de/2007/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe, 2007

- Carpenter 1982 Carpenter M, Coustan D: Criteria for screening test for gestational diabetes. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1982, *144*, S.768-773
- Catalano 1991 Catalano Patrick, Vargo Kathleen: Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in woman with gestational diabetes. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1991, *167*, S.607-616
- Catalano 1993 Catalano PM, Roman NM: Weight gain in women with gestational diabetes. Obstetrics and Gynecology. 1993, *81*, S.523-528
- Catalano 2003 Catalano Patrick M, Kirwan John P: Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long- Term Implications for Mother and Fetus. American Society for Nutritional Sciences. 2003, *133*, S.1674S-1683S
- Conway 1999 Conway Deborah L., Langer Oded MD: Effects of new criteria for type 2 diabetes on the rate of postpartum glucose intolerance in woman with gestational diabetes. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1999, *181(3)*, S.610-614
- Coustan 1993 Coustan DR, Carpenter MW: Gestational diabetes: Predictors of subsequent disordered glucose metabolism. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1993, *168*, S.1139-1145
- Cypryk 2004 Cypryk K, Czupryniak L: Diabetes screening after gestational diabetes mellitus: poor performance of fasting plasma glucose. Acta Diabetologica. 2004, *41*, S.5-8
- Damm 1998 Damm P: Pathogenese des Gestationsdiabetes und Langzeitriskien für die mütterliche Gesundheit. Der Gynäkologe. 1998, *2*, S.144-150
- Damm 1998 Damm Peter: Gestational diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. Danish Medical Bulletin. 1998, *45(5)*, S.495-509
- DDG Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft): Empfehlung zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). Frauenarzt. 2001, *42*
- Galtier-Dereure 2000 Galtier-Dereure Florence, Boegner Catherine: Obesity and pregnancy. American Journal of Clinical Nutrition. 2000, *71 (Suppl.)*, S.1242S-1248S
- Gregory 1993 Gregory KD, Kjos SL: Cost of non-insulin-dependent diabetes in women with a history of gestational diabetes: implications for prevention. Journal of Obstetrics and Gynecology. 1993, *81*, S.782-786
- Greenberg 1995 Greenberg L, Moore T: Gestational diabetes: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995, *86*, S.97-101
- Herold 2005 Gerd Herold: Endokrinologie. Hrsg.: Gerd Herold: Innere Medizin 2005. Köln, S.804

- Homko 2001 Homko Carol, Sivan Eyal, Chen Xinhua: Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001, *86(2)*, S.568-573
- Hunt 2008 Hunt K, Conway D: Who returns for postpartum glucose screening following gestational diabetes mellitus? American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2008, *198(4)*, S.404
- Jang 2003 Jang H, Yim C, Yang J, Cho N: Gestational diabetes mellitus in Korea: Prevalence and prediction of glucose intolerance at early postpartum. Diabetes Research and Clinical Practice. 2003, *61*, S.117-124
- Kahn 2001 Kahn Steven E: The importance of β - Cell Failure in the development and Progression of Type 2 Diabetes. The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001, *89(9)*, S.4047-4057
- Kainer 2001 Kainer F: Diabetes und Schwangerschaft. Gynäkologische Praxis. 2001, *25*, S.419-426
- Kaufmann 1999 Kaufmann R, Smith T, Bochantin T, Khardori R, Evans M, Steahly L: Failure to obtain follow-up testing for gestational diabetic patients in a rural population. Obstetrics and Gynecology. 1999, *93*, S.734-737
- Kautzky 1997 Kautzky Alexandra Willer MD, Rudolph Prager MD: Pronounced Insulin Resistance and Inadequate β - Cell Secretion. Characterize Lean Gestational Diabetes during and after pregnancy. Diabetes Care. 11/1997, *20(11)*, S.1717-1723
- Kim 2002 Kim Catherine, Nweton Katherine: Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2002, *25*, S.1862-1868
- Kitzmilller 2007 Kitzmilller J, Dang-Kilduff L, Taslimi M: Gestational diabetes after delivery. Diabetes Care. 2007, *30 (Suppl.)*, S.S225-235
- Kjos 1994 Kjos Siri Linda: Maternal Implications of Gestational Diabetes. Seminars in Perinatology. 1994, *18(5)*, S.470-474
- Kjos 1990 Kjos Siri, Buchanan Thomas: Gestational Diabetes mellitus: The prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990, *163*, S.93-97
- Kousta 2003 Kousta Eleni, Lawrence Natasha J: Insulin resistance and β - cell dysfunction in normoglycaemic European women with history of gestational diabetes. Clinical Endocrinology. 2003, *59*, S.289-297
- Lauenborg 2004 Lauenborg Jeannet, Hansen Torben: Increasing Incidence of Diabetes after Gestational diabetes. Diabetes Care. 2004, *27*, S.1194-1199

- Leipold 2002 Leipold H et al.: Gestationsdiabetes- eine oft unerkannte Erkrankung in der Schwangerschaft. Speculum. 2002, *1*, S.13-17
- Löbner 2006 Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauser U, Marienfeld S, Garrido- Franco M, Bonifacio E, Ziegler A: Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006, *27*, S.1194-1199
- Major 1998 Major C, deVeciana M et al.: Recurrence of gestational diabetes: Who is at risk?. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1998, *179(4)*, S.1038-1042
- Metzger 1993 Metzger B.E., Bybee D.E.: Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes. Diabetes Care. 1993, *16*, S.1598-1605
- Metzger 1998 Metzger BE, Coustan DR: Summary and Recommendations of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. Diabetes Care. 1998, *21 (Suppl.)*, S.161-167
- Pallardo 1999 Pallardo Felipe, Herranz Lucrecia, Garcia-Ingelmo Teresa, Grande Cristina, Martin-Vaquero Pilar, Janez Mercedes, Gonzalez Antonio: Early postpartum Metabolic Assesment in Women With Pror Gestational Diabetes. Diabetes Care. 1999, *22(7)*, S.1053-1058
- Rao 2001 Rao Goutham MD: Insulin Resistance Syndrome. American Family Physician . 2001, *63(6)*, S.1159-1163
- Retnakaran 2008 Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly P, Zinman B, Hanley A: Isolated hyperglycemia at 1 hour on oral glucose tolerance test in pregnancy resembles gestational diabetes mellitus in predicting postpartum metabolic dysfunction. Diabetes Care. 2008, *31(7)*, S.1275-1281
- Salzberger 1975 Salzberger M, Liban E: Diabetes and antenatal fetal death. Israel Journal of Medical Sciences. 1975, *11(6)*, S.623-628
- Schaefer-Graf 1997 Schaefer-Graf Ute M MD: Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1997, *5*, S.1165-1171
- Schäfer-Graf 1998 Schäfer-Graf U.M., Xiang A.: Risikofaktoren für einen postpartal persistierenden Diabetes nach Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 1998, *58*, S.640-646
- Schäfer-Graf 1999 Schäfer-Graf U.M., Vetter K: Diabetes und Schwangerschaft. Therapeutische Umschau. 1999, *56(10)*, S.572-576
- Schäfer-Graf 1 2002 Schäfer-Graf U.M., Goecke T, Vetter K: Diabetes und Schwangerschaft. Gynäkologe. 2002, *35*, S.575-586

- Schäfer-Graf 2 2002 Schäfer-Graf U.M., Vetter K: Screening, Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. Der Gynäkologe. 2002, *35*, S.652-660
- Schaefer, Buchanan 2002 Schaefer-Graf UM, Buchanan TA: Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes in woman with recent gestational diabetes mellitus. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2002, *186(4)*, S.1854-1857
- Smirnakis 2005 Smirnakis K, Chasan-Taber L, Wolf M, Markenson G, Ecker J: Postpartum diabetes screening in women with history of gestational diabetes. Obstetrics and Gynecology. 2005, *106*, S.1297-1303
- StatBA Statistisches Bundesamt: Gesundheitsbericht für Deutschland. Hrsg.: Statistisches Bundesamt: Stuttgart, Metzler, 1999 S.237-242
- Stern 1993 Stern MP, Morales PA: Predicting diabetes. Moving beyond impaired glucose tolerance. Diabetes. 1993, *42*, S.706-714
- Stoz 1998 Stoz F: Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes aktueller Stand. Der Gynäkologe. 1998, *31*, S.7-11
- Svare 2001 Svare Jens A, Hansen BB: Perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavia. 2001, *80*, S.899-904
- Tamás 2001 Tamás G, Kerényi Zs.: Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2001, *109 (Suppl.2)*, S.400-411
- Tillil 1998 Tillil H, Köbberling J: Genetische Aspekte des Diabetes mellitus und ihre Bedeutung für die Beratung in der Geburtshilfe. Der Gynäkologe. 1998, *2*, S.154-161
- Tillil H 1998 Tillil H, Nick O, Köbberling J: Moderne Diagnostik und Klassifikation des Diabetes mellitus. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung. 1998, *92*, S.456-465
- Tuomiletho 2001 Tuomiletho J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle T, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P: Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. New England Journal of Medicine. 2001, *344*, S.1343-1350
- Wein 1997 Wein P, Beischer N, Sheedy M: Studies of postnatal diabetes mellitus in women who had gestational diabetes. Part 2. Prevalence and predictors of diabetes mellitus after delivery. The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology. 1997, *37*, S.420-423
- Weijers 2006 Weijers R, Bekedam D, Goldschmidt H, Smulders Y: The clinical usefulness of glucose tolerance testing in gestational diabetes to predict early postpartum diabetes mellitus. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2006, *44*, S.99-104

Weiss 1992 Weiss Peter A.M.: Kongressbericht: Zweites Internationales Grazer Symposium über Gestationsdiabetes.. Hrsg.: Universitätsklinik Graz: Graz, 1992 S.54-57

Weiss 1999 Weiss P, Walcher W, Scholz H: Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen. Geburtshilfliche Frauenheilkunde. 1999, *59*, S.535-544

Xiang 1999 Xiang Anny H, Peters Ruth K, Trigo Enrique, Kjos Siri L: Multiple Metabolic Defects during late Pregnancy in Women at High Risk for Type 2 Diabetes. Diabetes . April 1999, *48*, S.848-854

Xiong 2001 Xiong X, Saunders L.D., Wang F.L.: Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcome. Gynecology and Obstetrics. 2001, *75*, S.221-228

Yang 2004 Yang XL, Lau JFT: Undue increase in insulin resistance during Pregnancy may manifest pregnancy- induced Hypertension and gestational diabetes. Hormone and Metabolic Research. 2004, *36*, S.655-661

Erklärung

„Ich, Silke Klavehn, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Inzidenz und Risikofaktoren für postpartalen Diabetes nach Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes – untersucht an einem ethnisch gemischten mitteleuropäischen Kollektiv“, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum: 27.07.2009

Silke Klavehn

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."